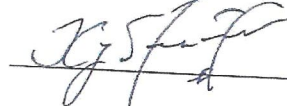


**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
по трансплантологии
Департамента здравоохранения
города Москвы, д.м.н., профессор

 М.Ш. Хубутия

«09» июля 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 11



«24» июля 2025 г.

**ИНФЕКЦИОННЫЕ И СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

Методические рекомендации № 44

УДК: 616.36-089.843-06:616.9

ББК: 54.13:55.6-3

Н73

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители: М.С. Новрузбеков, Б.И. Яремин, В.В. Кулабухов, А.К. Шабанов, М.А. Годков, В.Е. Сюткин, Е.В. Клычникова, Б.И. Казымов, К.Ф. Алекберов, Т.В. Чёрненькая, Е.Ю. Аносова, М.С. Ядрихинская

Рецензенты: **Р.Б. Алиханов** – д.м.н., зав. хирургическим отделением трансплантации органов и(или) тканей человека Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова

А.В. Филин – д.м.н., зав. отделением пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, доцент

Инфекционные и септические осложнения трансплантации печени: методические рекомендации / составители: М.С. Новрузбеков, Б.И. Яремин, В.В. Кулабухов, [и др.]. – М.: ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2025. –72 с.

Предназначение: Настоящие методические рекомендации предназначены для врачей-трансплантологов, хирургов, анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, гепатологов и других специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам до и после трансплантации печени. В рекомендациях представлены современные данные о диагностике, профилактике и лечении инфекционных и септических осложнений после трансплантации печени. Материал основан на современных научных исследованиях и клиническом опыте специалистов ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Рекомендации содержат алгоритмы своевременного выявления и эффективного лечения инфекционных осложнений, что позволит снизить частоту развития тяжелых форм инфекции, сепсиса и летальных исходов у пациентов, перенесших трансплантацию печени.

Методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Септические осложнения после трансплантации печени, почки и поджелудочной железы: диагностика, лечение, результаты».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN:

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025
© ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2025
© Коллектив авторов, 2025

Оглавление

Список сокращений	6
Введение	8
I. Общие принципы и факторы риска.....	8
А. Факторы, влияющие на риск инфекций	8
Б. Обследование кандидатов на трансплантацию печени	9
II. Периоды риска инфекционных осложнений	10
А. Ранний период (первый месяц после трансплантации).....	10
Б. Промежуточный период (1-6 месяцев после трансплантации).....	12
III. COVID-19 и другие респираторные вирусы.....	14
А. COVID-19 у реципиентов трансплантата печени	14
Б. Другие респираторные вирусы.....	15
IV. Грибковые инфекции.....	15
А. Эпидемиология и факторы риска	15
Б. Противогрибковая профилактика	16
В. Специфические грибковые инфекции	16
Г. Новые противогрибковые препараты	18
V. Микобактериальные инфекции	20
А. Туберкулез	20
Б. Нетуберкулезные микобактерии (НТМ).....	21
VI. Вакцинация у реципиентов трансплантата печени	23
А. Общие принципы вакцинации	23
Б. Специфические вакцины	23
В. Вакцинация контактных лиц	25
VII. Паразитарные инфекции.....	25
А. Стронгилоидоз.....	25
Б. Токсоплазмоз	26
В. Болезнь Шагаса	26
Г. Эхинококкоз.....	27
VIII. Вирусные инфекции.....	28
А. Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ)	28
Б. Вирус ветряной оспы (ВЗВ).....	29
В. Вирус простого герпеса (ВПГ).....	29
Г. Вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6)	30

Д. Аденовирус	31
Е. Парвовирус В19.....	31
IX. Диагностические алгоритмы и практические рекомендации.....	32
А. Алгоритм диагностического подхода к лихорадке в раннем посттрансплантационном периоде.....	32
Б. Стратификация риска инфекций	33
В. Модификация иммуносупрессии при тяжелых инфекциях	34
Г. Оптимизация профилактических режимов	35
Д. Таблицы дозировок и взаимодействий.....	36
Е. Клинические случаи	37
X. Долгосрочное наблюдение и профилактика	37
А. Мониторинг после первого года	37
Б. Рецидивирующий холангит	38
В. Мониторинг при интенсификации иммуносупрессии	38
Г. Качество жизни и реабилитация.....	39
XI. Особые популяции.....	40
А. Педиатрические реципиенты.....	40
Б. Пожилые реципиенты (>65 лет).....	40
В. Реципиенты с исходно позитивным ВИЧ.....	40
XII. Заключение и перспективы развития	41
А. Современное состояние проблемы	41
Б. Перспективы развития.....	41
В. Рекомендации для клинической практики	42
XIII. Сепсис у реципиентов трансплантата печени	42
А. Определение и критерии диагностики сепсиса	42
Б. Особенности сепсиса у реципиентов ОТП	44
В. Диагностические вызовы	44
Г. Клинические проявления и течение.....	45
Д. Лечение сепсиса у реципиентов ОТП.....	46
Е. Исходы и прогноз	47
XIV. Клинико-лабораторная диагностика инфекций.....	47
А. Биомаркеры инфекций и сепсиса	47
Б. Традиционные лабораторные маркеры.....	50
В. Микробиологическая диагностика.....	51

Г. Быстрые диагностические тесты	52
Д. Алгоритм диагностики инфекций	53
Е. Интерпретация результатов у иммунокомпрометированных пациентов	54
Ж. Антимикробный стюардшип и диагностика	55
З. Особые ситуации	56
XV. Практические рекомендации для клинициста	56
А. Алгоритм диагностического подхода к лихорадке в раннем посттрансплантационном периоде.....	56
Б. Модифицированная стратификация риска пациентов с использованием биомаркеров	58
В. Протоколы мониторинга и деэскалации терапии.....	59
Г. Экономически эффективные стратегии диагностики	59
Д. Обновленные клинические случаи.....	60
Е. Интеграция с системами поддержки принятия решений	61
XVI. Заключение и перспективы развития.....	62
А. Современное состояние проблемы	62
Б. Ключевые достижения последних лет	62
В. Текущие вызовы	63
Г. Перспективы развития.....	63
Д. Рекомендации для будущих исследований.....	64
Е. Практические рекомендации для внедрения.....	65
Ж. Заключительные положения.....	66

Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БАЛ - бронхоальвеолярный лаваж

ВГВ - вирус гепатита В

ВГС - вирус гепатита С

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВПГ - вирус простого герпеса

ВЗВ - вирус ветряной оспы

ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин

ГД - гемодиализ

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИГИ - инвазивные грибковые инфекции

КГ - кистозный гидатидоз

КТ - компьютерная томография

ЛТБИ - латентная туберкулезная инфекция

МРМО - мультирезистентные микроорганизмы

НТМ - нетуберкулезные микобактерии

ОАК - общий анализ крови

ОТП - ортотопическая трансплантация печени

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПТЛЗ - посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание

СБП - спонтанный бактериальный перитонит

СРБ - С-реактивный белок

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЦМВ - цитомегаловирус

ЭБВ - вирус Эпштейна-Барр

ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

AI - Artificial Intelligence (искусственный интеллект)

AUC - Area Under the Curve (площадь под кривой)

CRE - Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae

CRP - C-Reactive Protein

GCS - Glasgow Coma Scale

IL-6 - Interleukin-6

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

MRSA - Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus

NGS - Next-Generation Sequencing

PCT - Procalcitonin

qSOFA - quick Sequential Organ Failure Assessment

ROC - Receiver Operating Characteristic

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

VRE - Vancomycin-Resistant Enterococci

Введение

Трансплантация печени является стандартом лечения для пациентов с декомпенсированным циррозом и пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. В США ежегодно выполняется более 6000 трансплантаций печени. Высокая выживаемость пациентов и трансплантатов достигнута в значительной степени благодаря доступности потенциальных иммуносупрессивных препаратов. Системная иммуносупрессия делает реципиента печени восприимчивым как к новым инфекциям, так и к реактивации латентных инфекций.

Инфекционные осложнения остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности после ортотопической трансплантации печени (ОТП), несмотря на значительные достижения в их профилактике и лечении. По оценкам, посттрансплантационные инфекции возникают у более чем 50% реципиентов ОТП, причем бактериальные инфекции составляют до 70% всех случаев, за ними следуют вирусные и грибковые инфекции.

К счастью, благодаря интенсивным практикам скрининга для выявления латентных инфекций у кандидатов на трансплантацию печени и внедрению соответствующей профилактической терапии, смертность, связанная с инфекциями после ОТП, остается низкой (<10%).

I. Общие принципы и факторы риска

A. Факторы, влияющие на риск инфекций

Риск инфекции после ОТП сильно зависит от общего состояния иммуносупрессии. Другие факторы, повышающие риск инфекций после ОТП, включают:

- Предтрансплантационный балл по шкале MELD > 30
- Необходимость повторной операции после ОТП

- Посттрансплантационная заместительная почечная терапия (ЗПТ)
- Пребывание в отделении интенсивной терапии > 48 часов
- Пожилой возраст
- Продолжительность дооперационного пребывания
- ЦМВ-инфекция
- Продолжительность операции
- Ретрансплантация
- Объем переливаемых продуктов крови
- Билиоэнтерический анастомоз
- Технические осложнения (желчный свищ, тромбоз печеночной артерии)
- Гипергликемия

Б. Обследование кандидатов на трансплантацию печени

Стандартное инфекционное обследование всех кандидатов на ОТП должно включать:

Серологические исследования: - ВГВ, ВГА, ВГС, ЦМВ, ЭБВ, ВЗВ - ВИЧ, HTLV-1 - RPR (экспресс-тест на реактины плазмы)

Оценка латентного туберкулеза: - Тесты на высвобождение интерферона-гамма (QuantiFERON-TB Gold In-Tube или T-SPOT TB)

Дополнительные тесты в определенных случаях: - Паразитарные инфекции (стронгилоидоз, болезнь Шагаса, шистосомоз) - Эндемические микозы (кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз) - Вирусные инфекции (вирус Западного Нила)

По рекомендациям Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), только неконтролируемый сепсис и СПИД у реципиента органа исключают возможность ОТП. Однако ВИЧ-инфицированные пациенты, имеющие количество CD4+ клеток > 100/мкл и вирусную нагрузку, которая

может быть полностью подавлена на момент ОТП, считаются подходящими кандидатами для трансплантации.

II. Периоды риска инфекционных осложнений

A. Ранний период (первый месяц после трансплантации)

1. Бактериальные инфекции

Бактериальные организмы являются ведущей причиной инфекций после ОТП, с частотой 53-70%. Хотя инфекции могут возникать в любое время после трансплантации, их частота наиболее высока в первый послеоперационный месяц из-за таких факторов, как нарушение мукокутанного барьера, использование инвазивных устройств и иммуносупрессия.

Особенности периода: - Считается, что реципиенты ОТП более восприимчивы к бактериальным инфекциям, чем другие реципиенты солидных органов, отчасти из-за сложности хирургической процедуры - Антимикробные препараты, обеспечивающие покрытие кожной флоры, *Enterococcus* spp., анаэробных организмов и *Enterobacteriaceae*, обычно используются в качестве профилактических средств в непосредственном послеоперационном периоде

Статистика по колонизации и инфекциям: - Применение хинолонов для профилактики СБП привело к снижению инфекций, вызванных энтеральными грамотрицательными бактериями, но увеличило колонизацию *Staphylococcus aureus* и последующие инфекции MRSA после ОТП - Документирована высокая распространенность инфекций MRSA среди реципиентов ОТП - Около трети всех инфекций MRSA возникают в течение 14 дней после трансплантации - Инфекции MRSA, по-видимому, увеличивают риск смертности после ОТП - Уровень смертности достигает 86% среди пациентов с бактериемией MRSA и абдоминальными инфекциями, связанными с MRSA

- Также широко документировано появление ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE) в качестве важного патогена у реципиентов ОТП

2. Карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE)

Эпидемиология: - CRE представляют растущую угрозу для реципиентов ОТП

- Приблизительно 3-13% реципиентов солидных органов в эндемичных по CRE регионах развивают CRE-инфекции - Место инфекции коррелирует с трансплантированным органом

Факторы риска CRE-инфекции после ОТП: - Предтрансплантационная колонизация CRE (наиболее важный фактор) - MELD > 32 на момент трансплантации - Комбинированная трансплантация - Повторные операции - 3 или более сеанса диализа после ОТП - Посттрансплантационный диализ

Клинические особенности: - 82% пациентов с предтрансплантационной колонизацией CRE и требующих ≥ 3 сеансов диализа развивают CRE-инфекцию - Смертность достигает 40% у реципиентов солидных органов и может быть еще выше у реципиентов ОТП - Большинство изолятов производят КРС (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*)

Профилактика и лечение: - Активное наблюдение с ректальными мазками у пациентов высокого риска - Изоляционные меры для колонизированных пациентов - Рассмотрение изменения антибиотикопрофилактики у пациентов с предтрансплантационной колонизацией - Цефтазидим-авибактам и меропенем-ваборбактам как препараты выбора - Колистин резервируется для резистентных изолятов

Профилактика бактериальных инфекций: - Универсально используется профилактическая антимикробная терапия в непосредственном посттрансплантационном периоде - Выбор соответствующего антимикробного препарата обычно определяется местной эпидемиологией - Трансплантационные профилактические антибиотики не должны

использоваться более 48 часов после трансплантации - Строгое соблюдение гигиены рук всем медицинским персоналом - Изоляция и контактные меры предосторожности для всех пациентов с историей колонизации или инфекции полирезистентными микроорганизмами (МРМО) - Ограничение инвазивных устройств (мочевые катетеры и др.) на минимальный период времени - Деколонизация пациентов, колонизированных MRSA, что может снизить частоту послеоперационных инфекций *S. aureus*

Clostridium difficile инфекция

- Является серьезной проблемой у реципиентов ОТП
- Фульминантный колит встречается чаще у реципиентов ОТП, чем в общей популяции (13% против 8%)
- Частота инфекции *C. difficile* оценивается в 3-19% у реципиентов ОТП (по сравнению с <1% в общей популяции)
- Частота инфекции *C. difficile* у реципиентов ОТП выше в первые 3 месяца после трансплантации

Лечение *C. difficile* основывается на тяжести инфекции: - Легкая или умеренная инфекция: пероральный метронидазол - Тяжелая инфекция: пероральный ванкомицин 125 мг каждые 6 часов - Тяжелая инфекция с осложнениями (сниженная моторика ЖКТ): повышенная доза ванкомицина (до 500 мг каждые 6 часов), добавление внутривенного метронидазола или применение ректальных клизм с ванкомицином

Б. Промежуточный период (1-6 месяцев после трансплантации)

1. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция

ЦМВ является наиболее распространенной вирусной инфекцией, влияющей на исходы после ОТП. Годовая кумулятивная заболеваемость ЦМВ-инфекцией составляет 1,9% среди реципиентов солидных органов.

Статистика по риску инфекции: - ЦМВ-инфекция развивается у 85% реципиентов ОТП, статус которых донор-положительный/реципиент-отрицательный - У 33% реципиентов ОТП, статус которых донор-положительный или -отрицательный/реципиент-положительный - У 4% реципиентов ОТП, статус которых донор-отрицательный/реципиент-отрицательный

Временные характеристики: - ЦМВ обычно развивается в первые 3 месяца после ОТП - Частота ЦМВ-инфекции для ОТП (донор-положительный/реципиент-отрицательный) снижается до примерно 30% и 15% при 3-месячной и 6-месячной ЦМВ профилактической терапии соответственно

Клинические проявления: - ЦМВ-синдром составляет более 60% ЦМВ-заболеваний после ОТП, обычно проявляется лихорадкой, недомоганием и угнетением костного мозга - Реже ЦМВ может проявляться как инвазивное тканевое заболевание (колит, энтерит, эзофагит, гастрит, гепатит, пневмонит, энцефалит, ретинит)

Непрямые эффекты ЦМВ: - Отторжение аллотрансплантата - Синдром исчезающих желчных протоков - Хроническое дуктопеническое отторжение - Рецидив ВГС - Гепатит аллотрансплантата - Иммуномодулирующие эффекты, повышающие восприимчивость к оппортунистическим инфекциям

Лечение и профилактика: - Предпочтительно в/в ганцикловир у пациентов с тяжелым или угрожающим жизни заболеванием - Валганцикловир часто используется в качестве этапного лечения после клинического улучшения - Продолжительность индукционного лечения варьирует от 2 до 4 недель в зависимости от клинического и вирусологического ответа - После завершения индукционного лечения рекомендуется 1-3 месяца поддерживающей терапии для предотвращения рецидива

Профилактические стратегии: 1. Антивирусная профилактика: валганцикловир или ганцикловир в течение 3-6 месяцев 2. Превентивная терапия: еженедельный мониторинг ЦМВ в течение 12 недель после ОТП с началом лечения при обнаружении значимого уровня репликации вируса

III. COVID-19 и другие респираторные вирусы

A. COVID-19 у реципиентов трансплантата печени

Особенности течения: - Реципиенты ОТП имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19 по сравнению с иммунокомпетентными пациентами - Смертность среди госпитализированных реципиентов солидных органов с COVID-19 составляла 20,5% в ранний период пандемии - У реципиентов ОТП кумулятивная смертность от COVID-19 составляет 17,4%

Вакцинация против COVID-19: - Настоятельно рекомендуется всем реципиентам ОТП и кандидатам на трансплантацию - Ответ на вакцинацию значительно снижен по сравнению с иммунокомпетентными пациентами - 61% реципиентов ОТП имеют неадекватный ответ на 2 дозы мРНК-вакцин - Факторы, связанные со сниженным ответом: мужской пол, пожилой возраст, хроническая болезнь почек, ожирение, использование множественных иммуносупрессантов, высокие дозы стероидов или микофенолата мофетила

Рекомендации по вакцинации: - Первичная серия: 3 дозы мРНК-вакцины - Ревакцинации согласно обновленным рекомендациям CDC - Желательно завершить вакцинацию до трансплантации - После трансплантации вакцинацию следует начинать через 1 месяц (или 3 месяца при использовании Т- или В-клеточно-истощающей терапии) - Продолжение мер предосторожности (маски, избегание скоплений людей) даже после вакцинации

Лечение COVID-19 у реципиентов ОТП: - Раннее использование противовирусных препаратов (паксловид, ремдесивир) - Моноклональные

антитела при доступности и эффективности против циркулирующих вариантов - Временное снижение иммуносупрессии при тяжелом течении

Б. Другие респираторные вирусы

Респираторно-синцитиальный вирус (RSV): - Может вызывать тяжелые инфекции нижних дыхательных путей у реципиентов ОТП - Рибавирин ± иммуноглобулин при тяжелых случаях

Парагрипп и метапневмовирус: - Поддерживающая терапия, временное снижение иммуносупрессии при тяжелом течении

IV. Грибковые инфекции

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) являются основной причиной заболеваемости и смертности среди реципиентов ОТП, хотя общая частота ИГИ после трансплантации солидных органов в последние годы снизилась.

А. Эпидемиология и факторы риска

Статистика: - Годовая кумулятивная частота ИГИ составляет 1,9% среди реципиентов солидных органов - ИГИ возникают у 5-42% реципиентов ОТП и связаны с повышенной смертностью - Кандидоз (60-80%) и аспергиллез (1-8%) - наиболее распространенные микозы - Связанная с ними смертность составляет 30-50% для кандидоза и 65-90% для аспергиллеза

Факторы риска развития ИГИ: - Ретрансплантация (30-кратное повышение риска) - Предоперационное использование антибиотиков широкого спектра действия - Предтрансплантационный диагноз фульминантной печеночной недостаточности - ЦМВ или ВГС инфекция - Уровень креатинина > 3 мг/дл - Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии - Хирургическое время > 11 часов - Реципиенты, требующие хирургической реоперации или ретрансплантации - Получение больших объемов переливания крови

Б. Противогрибковая профилактика

Стратегии профилактики: - Применяется целевая профилактическая стратегия для предотвращения грибковых инфекций - Флуконазол и эхинокандины используются для целевой профилактики - Эхинокандины стали ведущим выбором благодаря фунгицидной активности, защите от устойчивых к флуконазолу видов *Candida* и отсутствию взаимодействия с ингибиторами кальциневрина

Кандидаты для целевой противогрибковой профилактики: - Пациенты с длительной и осложненной операцией трансплантации печени - Пациенты, получившие различные препараты крови - Пациенты с почечной недостаточностью, требующей заместительной почечной терапии

Продолжительность профилактики: - Рекомендуются 7-14 дней после трансплантации у пациентов высокого риска - Использование противогрибковой профилактики у пациентов высокого риска снизило частоту грибковых инфекций, но не привело к улучшению общей выживаемости

В. Специфические грибковые инфекции

1. Кандида

Эпидемиология: - Наиболее частая грибковая инфекция после ОТП - *Candida albicans* - наиболее распространенный выделенный вид, за ним следуют *Candida glabrata* и *Candida tropicalis*

Факторы риска: - Использование профилактических антибиотиков для предотвращения СБП - Потребность в заместительной почечной терапии после операции - Ретрансплантация - ЦМВ-инфекция (четкий фактор риска для всех типов инвазивных кандидозных инфекций)

Лечение: - Выбор зависит от типа и тяжести инфекции *Candida* и ее чувствительности, а также от сопутствующих заболеваний пациента - Флуконазол остается подходящим выбором лечения для легкой и умеренной

кандидемии - Эхинокандины - препараты выбора для тяжелой кандидемии или инфекций, вызванных устойчивыми к азолам видами *Candida* - Удаление всех центральных венозных катетеров и проведение офтальмологического обследования для исключения эндофтальмита - Терапию рекомендуется продолжать в течение 2 недель после первой отрицательной культуры крови - Продление терапии рекомендуется при осложнении кандидемии эндокардитом или эндофтальмитом

2. Аспергиллус

Эпидемиология: - Вторая по распространенности грибковая инфекция после ОТП - Составляет примерно четверть всех ИГИ - Инфекция возникает в среднем на 17 день после трансплантации

Патогенез: - Характеризуется ангиоинвазией, приводящей к инфарктам тканей, которые ограничивают эрадикацию инфекции противогрибковой терапией - Заболевание вызывается вдыханием переносимых по воздуху спор, что приводит к легочной инфекции с экстрапульмональным распространением

Диагностика: - При подозрении на аспергиллезную инфекцию КТ грудной клетки может помочь в диагностике - Инвазивный легочный аспергиллез может проявляться рано как узловое затемнение с окружающим ослаблением (симптом “ореола”) - Молекулы, используемые в качестве диагностических маркеров аспергиллезной инфекции, включают галактоманнан и бета-D-глюкан

Лечение: - Вориконазол - рекомендуемый препарат выбора - Комбинированная терапия вориконазолом и эхинокандинами резервирована для рефрактерного аспергиллеза - Смертность от аспергиллезной инфекции может достигать 92%

3. Криптококк

Клинические проявления: - Симптомы, вызванные криптококковой инфекцией, развиваются в среднем через 30 месяцев после трансплантации - Посттрансплантационная криптококковая инфекция может проявляться как пневмония (46%), изолированный менингит (36%), диссеминированное заболевание (11%) и реже поражение другого единственного органа (например, лимфатического узла; 7%) - Уровень смертности от этой инфекции составляет до 25% среди реципиентов трансплантата

Диагностика: - Криптококковая инфекция может быть диагностирована путем выделения гриба из крови - Обнаружение криптококкового антигена в сыворотке полезно для диагностики менингита или диссеминированного заболевания, но недостаточно чувствительно для диагностики криптококковой пневмонии - Пациенты без явных симптомов со стороны центральной нервной системы должны пройти люмбальную пункцию из-за возможности субклинического менингита

Лечение: - Криптококковый менингит лечится комбинацией амфотерицина В и флуцитозина в течение 2 недель - Далее следует флуконазол 400-800 мг/сутки в течение 8 недель - Затем флуконазол 200-400 мг/сутки в течение 6-12 месяцев - Поддерживающее лечение может быть продлено у некоторых пациентов в зависимости от их общего состояния иммуносупрессии

Г. Новые противогрибковые препараты

1. Изавуконазол (*Isavuconazole*)

Фармакология: - Триазоловый противогрибковый препарат широкого спектра действия - Отличная биодоступность пероральной формы (>98%) - Водорастворимая внутривенная форма - Предсказуемая фармакокинетика - Меньше лекарственных взаимодействий по сравнению с вориконазолом

Показания у реципиентов ОТП: - Инвазивный аспергиллез - Мукормикоз - Профилактика у пациентов высокого риска

Преимущества: - Меньшее влияние на уровни ингибиторов кальциневрина по сравнению с другими азолами - Лучшая переносимость (меньше гепатотоксичности и неврологических побочных эффектов) - Возможность перорального и внутривенного применения

Взаимодействия с иммуносупрессантами: - Меньшее влияние на такролимус и циклоспорин по сравнению с вориконазолом и позаконазолом - Рекомендуется мониторинг уровней иммуносупрессантов при переходе между азолами

2. Резафунгин (Rezafungin)

Характеристики: - Эхинокандин второго поколения - Длительный период полувыведения (130 часов) - Возможность введения 1 раз в неделю - Сниженное индуцирование мутаций FKS

Одобрённые показания: - Кандидемия и инвазивный кандидоз у взрослых с ограниченными альтернативными вариантами лечения - Одобрён FDA в марте 2023 года, ЕМА в январе 2024 года

Преимущества у реципиентов ОТП: - Возможность амбулаторного лечения благодаря еженедельному введению - Сниженный риск развития резистентности - Активность против азол-резистентных штаммов *Candida* - Потенциальная активность против *Pneumocystis spp.*

Клинический опыт: - Успешно использовался в расширенном доступе у реципиента ОТП с рефрактерным инвазивным кандидозом - Показал не меньшую эффективность по сравнению с каспофунгином в исследовании ReSTORE

3. Другие новые препараты в разработке

Ибрексафунгерп (Ibrexafungerp): - Пероральный ингибитор глюкан-синтазы

- Одобрен для лечения вульвовагинального кандидоза - Проходят исследования для системных инфекций

Фосманогепикс (Fosmanogepix): - Новый класс - ингибитор Gwt1 - Широкий спектр против дрожжей и плесневых грибов - Пероральная и внутривенная формы

Олорофим (Olorofim): - Ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы - Активность против устойчивых плесневых грибов - Особенно против *Aspergillus* и *Scedosporium*

V. Микобактериальные инфекции

A. Туберкулез

Эпидемиология: - Примерно одна треть мирового населения имеет латентную туберкулезную инфекцию - Реципиенты солидных органов имеют значительный риск реактивации туберкулеза - Они в 74 раза более склонны к развитию активного туберкулеза по сравнению с общей популяцией - По сравнению с общей популяцией, реципиенты ОТП имеют 18-кратное увеличение распространенности активного туберкулеза

Скрининг и диагностика: - Скрининг на латентную туберкулезную инфекцию перед трансплантацией солидного органа с помощью туберкулиновой кожной пробы или теста QuantiFERON-TB Gold In-Tube является стандартом медицинской помощи - Тщательная клиническая оценка должна быть проведена для исключения активного туберкулеза перед началом лечения ЛТБИ

Лечение ЛТБИ: - Терапевтические варианты для ЛТБИ включают: - Изониазид ежедневно в течение 9 месяцев - Изониазид/рифампентин еженедельно в течение 12 недель - Рифампин ежедневно в течение 4 месяцев -

Режимы, содержащие изониазид, эффективны примерно в 90% случаев - Показатель завершения 9-месячной терапии изониазидом низкий (45-60%) - Монотерапия изониазидом в течение 9 месяцев является предпочтительным режимом для пациентов, которые, вероятно, перенесут трансплантацию печени в течение следующих нескольких месяцев

Активный туберкулез: - Активный туберкулез у реципиентов солидных органов обычно является результатом реактивации ЛТБИ, которая обычно возникает в течение первого года после трансплантации солидного органа - Клиническая картина активного туберкулеза может отличаться при трансплантации солидных органов: - 33-50% всех случаев активного туберкулеза после трансплантации являются диссеминированными или внелегочными - В одном исследовании 67% реципиентов ОТП имели внелегочное поражение

Лечение активного туберкулеза: - Стандартное рекомендуемое лечение активного туберкулеза - 4-препаратный режим изониазида, рифампина, пиразинамида и этамбутола в течение первых 2 месяцев - Далее изониазид и рифампин в течение дополнительных 4 месяцев - Фторхинолоны полезны как противотуберкулезные средства у реципиентов ОТП с плохой функцией печени - Несмотря на известные лекарственные взаимодействия с ингибиторами кальциневрина, режим, содержащий рифамицин, настоятельно рекомендуется из-за его мощной стерилизующей активности - Рифампин обычно заменяется рифабутином, который связан с меньшим количеством лекарственных взаимодействий

Б. Нетуберкулезные микобактерии (НТМ)

Эпидемиология: - Большинство НТМ - повсеместно распространенные свободноживущие сапрофитные организмы - Количество видов НТМ значительно увеличилось со временем - Инфекции развиваются после

воздействия в окружающей среде, хотя сообщалось также о нозокомиальных инфекциях из-за загрязненных водой медицинских устройств - Поскольку инфекции НТМ не подлежат обязательной регистрации, истинная частота инфекций НТМ неопределенна - Оценивается, что частота составляет 0,04% у реципиентов ОТП

Клинические проявления: - В серии случаев, включающей 34 реципиента солидных органов, включая 4 пациентов ОТП, медиана времени до развития заболевания НТМ составила 8 месяцев после трансплантации - Наиболее распространенными патогенами были *Mycobacterium abscessus* и *Mycobacterium avium complex* - Плевроролечное заболевание было наиболее распространенной формой, за которым следовало диссеминированное заболевание - Также сообщалось о кожных, мягкотканых, скелетно-мышечных, катетер-ассоциированных инфекциях и лимфадените

Лечение: - Рекомендуются многокомпонентная схема лечения на срок от 3 месяцев до 2 лет (в зависимости от типа инфекции) - Двухкомпонентная терапия может использоваться, однако 3 препарата рекомендуются, когда: - Заболевание угрожает жизни - Нагрузка организмами высока - У пациента имеется быстрорастущая микобактерия, идентификация и чувствительность которой еще не известны - Может потребоваться хирургическое вмешательство для лечения локализованных инфекций, поскольку инфекции НТМ могут сохраняться, несмотря на противомикобактериальную терапию - Вторичная профилактика после завершения лечения НТМ иногда используется, однако она не рекомендуется Американским обществом трансплантологов из-за недостатка данных

VI. Вакцинация у реципиентов трансплантата печени

А. Общие принципы вакцинации

Предтрансплантационная вакцинация: - Все рутинные вакцинации должны быть завершены как можно раньше в ходе заболевания печени - Инактивированные вакцины следует завершить как минимум за 2 недели до трансплантации - Живые вакцины следует завершить как минимум за 4 недели до трансплантации - Пациенты с компенсированным циррозом имеют лучший ответ на вакцинацию по сравнению с декомпенсированными

Посттрансплантационная вакцинация: - Инактивированные вакцины безопасны после трансплантации - Живые вакцины противопоказаны после трансплантации - Начало вакцинации через 1 месяц после трансплантации (3 месяца при использовании истощающей терапии) - Ответ на вакцинацию снижен, особенно в первый год после трансплантации

Б. Специфические вакцины

1. Гепатит А

- Рекомендуется всем реципиентам ОТП
- 2 дозы инактивированной вакцины с интервалом 6-12 месяцев
- Альтернативно: комбинированная вакцина Twinrix (3 дозы)

2. Гепатит В

- Обязательна для всех кандидатов на ОТП
- Усиленная схема: 3 дозы в 0, 1 и 6 месяцев
- Для иммунокомпрометированных: дозы по 40 мкг вместо стандартных 20 мкг
- Мониторинг анти-HBs титров, цель >10 МЕ/мл

3. Пневмококковая вакцинация

Схема для взрослых ≥ 19 лет: - PCV20 (однократно) или - PCV15 с последующей PPSV23 через 8 недель - Пациенты, ранее получившие PPSV23, должны получить PCV15 или PCV20 через год

4. Вакцинация против гриппа

- Ежегодная инактивированная вакцина
- Особенно важна в первые 3 года после трансплантации
- Вакцинация контактных лиц и медицинского персонала

5. COVID-19 вакцинация

Схема вакцинации: - Первичная серия: 3 дозы мРНК-вакцины - Интервалы: 0-3-8 недель для первых трех доз - Регулярные ревакцинации согласно рекомендациям

Факторы, влияющие на ответ: - Время с момента трансплантации (<1 года - худший ответ) - Количество иммуносупрессантов (≥ 2 препарата - худший ответ) - Тип вакцины (мРНК лучше векторных) - Доза микофенолата мофетила

6. Herpes Zoster

- Рекомендуется рекомбинантная вакцина Shingrix
- 2 дозы с интервалом 2-6 месяцев
- Можно вводить пациентам ≥ 50 лет или ≥ 19 лет с иммунокомпрометацией

7. HPV вакцинация

- Рекомендуется всем реципиентам ОТП в возрасте 9-26 лет
- Рассматривается для пациентов 27-45 лет
- 3 дозы с интервалами 0, 2 и 6 месяцев
- Особенно важна для реципиентов ОТП из-за повышенного риска HPV-ассоциированных раков

В. Вакцинация контактных лиц

Рекомендации: - Все члены семьи должны получить рутинные вакцинации - Особенно важна вакцинация против гриппа и COVID-19 - Избегать живых вакцин у близких контактов (исключение: MMR, ветряная оспа) - Вакцинированные контакты с живой полиомиелитной вакциной должны избегать контакта с реципиентом в течение 8 недель

VII. Паразитарные инфекции

А. Стронгилоидоз

Эпидемиология: - Примерно 100 миллионов людей во всем мире инфицированы стронгилоидозом - Реципиенты солидных органов с латентной инфекцией подвержены риску развития синдрома гиперинфекции и диссеминированного заболевания - Также сообщалось о донор-производных инфекциях

Клинические проявления: - Стронгилоидоз может проявляться острым и тяжелым абдоминальным заболеванием, кровавой диареей, кишечной непроходимостью, желудочно-кишечным кровотечением, поражением легких, бактериальным сепсисом или бактериальным менингитом - Наиболее вероятно возникает в первые месяцы после трансплантации солидного органа, когда иммуносупрессия выше

Лечение: - Ивермектин является препаратом выбора с эффективностью более 90% - Для неосложненного стронгилоидоза рекомендуется прием 2 доз ивермектина с интервалом в 2 недели - При синдроме гиперинфекции и диссеминированном заболевании ежедневные дозы ивермектина следует вводить до паразитарного очищения, а затем в течение 7-14 дней для предотвращения рецидива

Б. Токсоплазмоз

Эпидемиология: - По оценкам, 30-50% мирового населения инфицированы *T. gondii* - Распространенность в США составляет 10-20% - Большинство инфицированных пациентов имеют латентный токсоплазмоз

Механизмы передачи у реципиентов ОТП: - Через зараженную пищу - Контакт с кошками - Инфицированный аллотрансплантат - Реактивация латентной инфекции

Клинические проявления: - В исследовании “случай-контроль” наиболее распространенными проявлениями токсоплазмоза у реципиентов ОТП были пневмонит, миокардит и абсцессы головного мозга - Время до постановки диагноза составляло примерно 3 месяца после трансплантации - Общая смертность — 14%

Лечение: - Рекомендуются лечение активного токсоплазмоза у реципиентов солидных органов — пириметамин/лейковорин и сульфадiazин в течение как минимум 6 недель, с последующей хронической супрессивной терапией - Универсальный скрининг для кандидатов на ОТП рекомендован только в регионах с высокой распространенностью заболевания

В. Болезнь Шагаса

Эпидемиология: - Эндемична в большинстве стран Латинской Америки - Примерно 9 миллионов человек в настоящее время инфицированы - Частота передачи от серопозитивных доноров к серонегативным реципиентам ОТП составляет примерно 20%

Клинические аспекты: - Кардиомиопатия Шагаса должна рассматриваться в дифференциальной диагностике у пациентов с кардиологическими осложнениями после трансплантации печени при положительной эпидемиологии болезни Шагаса - Пациенты, не получившие лечение при острой болезни Шагаса, могут стать хронически инфицированными - Одна

треть пациентов становится симптоматичной (2/3 с кардиомиопатией Шагаса и 1/3 с мегаколоном и мегapiщеводом)

Протоколы для использования органов от инфицированных доноров: -

Программы трансплантации печени могут использовать печень от доноров, инфицированных *T. cruzi*, при информированном согласии реципиентов - Рекомендуется мониторинг реципиентов и планирование немедленного антитрипаносомного лечения при обнаружении инфекции реципиента

Мониторинг и лечение: - Мониторинг должен включать проверку сыворотки на ДНК *T. cruzi* и периферической крови на паразитемию еженедельно в течение 2 месяцев после трансплантации, каждые 2 недели в течение третьего месяца, затем ежемесячно в течение как минимум 6 месяцев - Бензнидазол (5-7 мг/кг/день в 2 разделенных дозах) в течение 60 дней является лечением выбора - Нифуртимокс (8-10 мг/кг/день в 3 разделенных дозах) в течение 90 дней является альтернативным лечением благодаря лучшей переносимости и меньшему количеству лекарственных взаимодействий

Г. Эхинококкоз

Формы заболевания: - Эхинококкоз вызывается *Echinococcus granulosus* или *Echinococcus multilocularis* - *E. granulosus* вызывает кистозный гидатидоз (КГ) - *E. multilocularis* вызывает альвеолярный эхинококкоз (АЭ)

Клинические особенности: - Пациенты с КГ обычно бессимптомны, но симптомы могут возникать из-за массового эффекта увеличивающейся кисты или из-за утечки, разрыва или бактериальной суперинфекции кисты - Пациенты с АЭ обычно симптоматичны, с наиболее распространенными симптомами, включающими недомогание, потерю веса и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота

Трансплантация при АЭ: - ОТП обычно рассматривается для пациентов с АЭ, которые имеют вовлечение ворот печени, рецидивирующие билиарные

инфекции, вторичный билиарный цирроз или поражения, которые инвазируют печеночные вены и нижнюю полую вену - АЭ был зарегистрирован в частях центральной Европы, центральной Азии, Китая, северо-западной части Канады и западной Аляски - АЭ трудно поддается лечению после ОТП, поскольку только примерно половина пациентов, получающих антипаразитарное лечение от резидуального АЭ, имеет благоприятный ответ

Критерии для использования печени с КГ: - Кандидаты на ОТП могут получать печень с КГ, если печень имеет одиночную и кальцифицированную кисту без вовлечения билиарного дерева, которая поддается резекции без повреждения основных сосудистых и билиарных структур

VIII. Вирусные инфекции

A. Вирус Эпштейна-Барр (ЭБВ)

Эпидемиология: - Первичная ЭБВ-инфекция нечаста в общей взрослой популяции, так как более 80% людей в возрасте 19 лет серопозитивны - Большинство реципиентов ОТП уже были инфицированы на момент трансплантации - ЭБВ также может передаваться реципиентам ОТП от серопозитивных доноров и при переливании крови (когда используются нелейкоредуцированные продукты крови)

Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ): - ЭБВ-инфекция может привести к ПТЛЗ у реципиентов солидных органов - Факторы риска для ПТЛЗ после ОТП: - ЭБВ-серонегативность у реципиента в возрасте 18 лет и старше - Степень иммуносупрессии - Первый год после трансплантации - ПТЛЗ может возникнуть у до 3% взрослых и 15% педиатрических реципиентов ОТП - Прогностические факторы для плохого прогноза ПТЛЗ: - Высокая степень - Моноклональность - Множественная локализация - ЭБВ-негативность - Вовлечение трансплантата или центральной

нервной системы - Коинфекция с ВГВ или ВГС - Плохой статус работоспособности - Смертность может достигать 50%

Лечение и профилактика: - Варианты лечения: - Снижение иммуносупрессии - Ритуксимаб для CD20-положительных случаев ПТЛЗ - Химиотерапия - Местный контроль (хирургическая резекция и лучевая терапия) может быть полезен для локализованного ПТЛЗ печени - Противовирусные препараты, такие как ганцикловир и ацикловир, использовались как часть лечения для раннего ПТЛЗ - ПТЛЗ можно предотвратить путем снижения иммуносупрессии у пациентов с высокой вирусной нагрузкой ЭБВ - В одном исследовании частота ПТЛЗ уменьшилась с 16% до 2% у педиатрических реципиентов ОТП

Б. Вирус ветряной оспы (ВЗВ)

Клинические проявления: - ВЗВ-инфекция может проявляться как ветряная оспа или опоясывающий лишай (ОЛ) - ВЗВ-инфекция имеет низкую вероятность диссеминации органов среди реципиентов ОТП

Лечение: - Реципиенты ОТП с ветряной оспой, диссеминированным ОЛ, инвазивным заболеванием органов, офтальмическим ОЛ или синдромом Рамсея-Ханта должны лечиться внутривенным ацикловиром - Локализованный несевере дерматомальный ОЛ можно лечить валацикловиром или фамцикловиром в амбулаторных условиях

Профилактика: - Ацикловир, валацикловир и фамцикловир могут использоваться для краткосрочного лечения после ОТП для предотвращения реактивации ВЗВ у пациентов, которые не получают профилактику ЦМВ

В. Вирус простого герпеса (ВПГ)

Клинические проявления: - Сообщалось о гепатите, вызванном вирусом простого герпеса, у реципиентов ОТП - Он, по-видимому, возникает очень рано в посттрансплантационном периоде (20 ± 12 дней), что свидетельствует о

ранней реактивации вируса из-за иммуносупрессивных препаратов или первичной инфекции, приобретенной от донора - Клинические проявления обычно неспецифичны (например, лихорадка, сильно аномальные результаты функциональных проб печени без желтухи, боли в правом верхнем квадранте живота, лейкопения) - Поражения слизистой оболочки встречаются менее чем у одной трети пациентов ОТП

Диагностика и лечение: - Ранняя диагностика и лечение имеют важное значение для улучшения выживаемости - Профилактика ацикловиром рекомендуется в течение первых 3 месяцев после ОТП у пациентов, не получающих профилактику ЦМВ

Г. Вирус герпеса человека 6 (ВГЧ-6)

Эпидемиология и патогенез: - Первичная инфекция ВГЧ-6 обычно возникает в течение первых 2 лет жизни - Большинство пациентов бессимптомны или могут иметь лихорадку, сопровождающуюся макулопапулезной сыпью (внезапная экзантема) - ВГЧ-6 инфекция после ОТП обычно вызывается реактивацией вируса, передачей от трансплантированного аллотрансплантата или продуктов крови, или через естественную передачу у детей, которые ранее не подвергались воздействию - ВГЧ-6 инфекции обычно возникают в течение первых 2-8 недель после ОТП, когда уровень иммуносупрессии наиболее интенсивен

Клинические проявления: - Респиенты ОТП с ВГЧ-6 могут иметь лихорадочное заболевание (иногда связанное с сыпью), миелосупрессию, пневмонит, неврологические заболевания и гепатит - ВГЧ-6 может предрасполагать реципиентов ОТП к определенным инфекциям, таким как ЦМВ - ВГЧ-6 гепатит обычно связан с острым отторжением

Лечение: - Ганцикловир, цидофовир и фоскарнет использовались для лечения заболеваний, связанных с ВГЧ-6

Д. Аденовирус

Эпидемиология: - У иммунокомпетентных пациентов аденовирус обычно связан с самоограниченным респираторным, желудочно-кишечным или конъюнктивальным заболеванием - Однако у иммунокомпрометированных пациентов аденовирус может вызывать тяжелые и диссеминированные инфекции - Аденовирусные инфекции могут быть приобретены *de novo*, через реактивацию латентной инфекции или от трансплантированного органа

Частота и проявления: - В одном исследовании частота аденовирусной инфекции у взрослых реципиентов ОТП составила 6% - 36% пациентов были бессимптомными - 27% имели инфекции мочевыводящих путей - 27% имели пневмонию и диссеминированное заболевание - 9% имели фульминантный гепатит - Среднее время до начального обнаружения аденовируса составило 2,2 месяца после трансплантации

Лечение: - Наиболее важным компонентом терапии является поддерживающая помощь и уменьшение иммуносупрессии - Внутривенный цидофовир считается препаратом выбора для лечения тяжелых, прогрессирующих или диссеминированных аденовирусных инфекций

Е. Парвовирус В19

Клинические проявления: - Инфекция парвовирусом В19 (PVB19) является распространенным детским заболеванием - PVB19 обычно передается через респираторные выделения, но также может передаваться при трансплантации - У иммунокомпетентных пациентов PVB19 может вызывать инфекционную эритему у детей и острую симметричную полиартропатию у взрослых - Анемия присутствует у 99% иммунокомпрометированных пациентов с инфекцией PVB19 - В одном исследовании чистая красноклеточная анемия была зарегистрирована у 8 реципиентов ОТП, все из которых улучшились с внутривенным иммуноглобулином (ВИИГ) - PVB19 следует подозревать у

реципиентов ОТП с эритропоэтин-резистентной анемией - PVB19 также может вызывать панцитопению, гепатит, миокардит, пневмонит, неврологическое заболевание или васкулит

Лечение: - ВВИГ рекомендуется для лечения, хотя оптимальная дозировка и продолжительность еще не установлены

IX. Диагностические алгоритмы и практические рекомендации

А. Алгоритм диагностического подхода к лихорадке в раннем посттрансплантационном периоде

Первичная оценка:

- Тщательный физикальный осмотр с акцентом на хирургическую рану, места введения катетеров, легочный статус и абдоминальное обследование
- Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой
- Биохимический анализ крови с печеночными пробами
- Анализ мочи и посев мочи
- Посевы крови (периферические и из катетеров)
- Маркеры воспаления (СРБ, прокальцитонин)

Визуализация:

- УЗИ или КТ брюшной полости (для оценки трансплантата, билиарного дерева, сосудов, выявления жидкостных скоплений)
- Рентгенография грудной клетки или КТ грудной клетки при респираторных симптомах

Дополнительные исследования в зависимости от клинического подозрения:

- ЦМВ ПЦР при подозрении на ЦМВ-инфекцию
- Тесты на грибковые инфекции (галактоманнан, β -D-глюкан)
- Бронхоскопия с БАЛ при подозрении на пневмонию

- Биопсия печени при дисфункции трансплантата или для дифференциальной диагностики отторжения и инфекции

Рассмотрение билиарных осложнений:

- ЭРХПГ или МРХПГ для оценки билиарного дерева при подозрении на билиарные осложнения
- Микробиологический анализ аспирированной желчи

Б. Стратификация риска инфекций

Факторы высокого риска:

- MELD > 30 на момент трансплантации
- Ретрансплантация
- Комбинированная трансплантация
- Массивные трансфузии (>10 единиц эритроцитарной массы)
- Длительная операция (>11 часов)
- Почечная недостаточность, требующая ЗПТ
- Предтрансплантационная колонизация МРМО

Схема профилактики по группам риска:

Низкий риск: - Стандартная хирургическая профилактика 24-48 часов - ЦМВ-профилактика согласно статусу D/R - Профилактика РСР в течение 6 месяцев

Средний риск: - Расширенная антибактериальная профилактика до 72 часов - Противогрибковая профилактика флуконазолом 7 дней - Усиленная ЦМВ-профилактика

Высокий риск: - Целевая противогрибковая профилактика эхинокандином 14 дней - Рассмотрение деколонизации при MRSA - Модификация антибиотикопрофилактики при CRE-колонизации - Активное наблюдение посевами

В. Модификация иммуносупрессии при тяжелых инфекциях

Общие принципы:

- Баланс между контролем инфекции и риском отторжения
- Степень редукции зависит от тяжести инфекции и времени после трансплантации

Стратегии модификации:

Легкие инфекции: - Минимальная корректировка с потенциальным снижением целевых уровней ингибиторов кальциневрина

Умеренно тяжелые инфекции: - Снижение дозы или временное прекращение антиметаболитов (микофенолат) - Снижение дозы ингибиторов кальциневрина на 25-50%

Тяжелые инфекции: - Значительное снижение или временное прекращение всей иммуносупрессии, кроме низких доз кортикостероидов - Целевые уровни такролимуса 3-5 нг/мл

Жизнеугрожающие инфекции: - Максимальное возможное снижение иммуносупрессии с тщательным мониторингом функции трансплантата - Рассмотрение плазмафереза при ПТЛЗ

Особые ситуации:

- **ЦМВ-инфекция:** Рассмотреть снижение дозы микофенолата при цитопении
- **Инвазивные грибковые инфекции:** Рассмотреть переход с такролимуса на циклоспорин при лечении вориконазолом из-за меньшего взаимодействия
- **Туберкулез:** Корректировка с учетом гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов

Г. Оптимизация профилактических режимов

1. Антибактериальная профилактика:

- Ограничение хирургической профилактики до 24-48 часов после трансплантации
- Выбор агентов с учетом локальной эпидемиологии резистентности
- Цефазолин + метронидазол как стандартная схема
- Ванкомицин + пиперациллин-тазобактам при высоком риске MRSA/CRE

2. Противовирусная профилактика:

ЦМВ: - Высокий риск (D+/R-): валганцикловир 900 мг/день в течение 3-6 месяцев - Средний риск (R+): валганцикловир или превентивная стратегия - Низкий риск (D-/R-): обычно профилактика не требуется

ВПГ/ВЗВ: - Ацикловир 400 мг 2 раза в день для пациентов, не получающих профилактику ЦМВ - Продолжительность 3-6 месяцев

3. Противогрибковая профилактика:

- Целевая профилактика для пациентов высокого риска (ретрансплантация, массивные трансфузии, почечная недостаточность)
- Варианты включают флуконазол 400 мг/день или эхинокандин в течение 7-14 дней
- Каспофунгин 50 мг/день предпочтителен при высоком риске резистентных *Candida*

4. Профилактика пневмоцистной пневмонии:

- Триметоприм-сульфаметоксазол 80/400 мг/день в течение 6-12 месяцев после трансплантации
- Альтернативы: дапсон 100 мг/день, атоваквон 1500 мг/день или ингаляционный пентамидин 300 мг ежемесячно при непереносимости

Д. Таблицы дозировок и взаимодействий

Таблица 1. Коррекция доз противомикробных препаратов при почечной недостаточности

Препарат	Нормальная доза	СКФ 30-50	СКФ 10-30	СКФ <10	Гемодиализ
Ацикловир в/в	5-10 мг/кг q8h	q12h	q24h	q24h	После ГД
Валганцикловир	900 мг q12h	450 мг q12h	450 мг q24h	450 мг 2 раза/нед	После ГД
Флуконазол	400 мг/день	Без коррекции и	50% дозы	25% дозы	После ГД
Эхинокандины	Стандартная	Без коррекции и	Без коррекции и	Без коррекции и	Без коррекции

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия азолов с иммуносупрессантами

Азол	Влияние на такролимус	Влияние на циклоспорин	Рекомендуемая коррекция
Флуконазол	↑ в 2-3 раза	↑ в 1.5-2 раза	Снижение дозы на 50-66%
Вориконазол	↑ в 3-4 раза	↑ в 2-3 раза	Снижение дозы на 70-75%
Позаконазол	↑ в 4-5 раз	↑ в 3-4 раза	Снижение дозы на 75-80%
Изавуконазол	↑ в 1.5-2 раза	↑ в 1.2-1.5 раза	Снижение дозы на 25-50%

Е. Клинические случаи

Случай 1: Ранняя послеоперационная лихорадка

Пациент: 45-летний мужчина, POD 3 после ОТП по поводу алкогольного цирроза. Развитие лихорадки 38.5°C, лейкоцитоз 15,000.

Диагностический подход: 1. Осмотр хирургической раны - без признаков инфекции 2. Посевы крови, мочи - отрицательные в первые 24 часа 3. КТ брюшной полости - небольшое количество жидкости в малом тазу 4. Прокальцитонин - 2.1 нг/мл (повышен)

Решение: Эмпирическая терапия пиперациллин-тазобактамом с мониторингом посевов и повторной визуализацией через 48 часов.

Случай 2: Поздняя ЦМВ-инфекция

Пациентка: 32-летняя женщина, 8 месяцев после ОТП. ЦМВ D+/R-, завершила 6-месячную профилактику валганцикловиром. Жалобы на слабость, субфебрилитет, снижение лейкоцитов.

Диагностика: - ЦМВ ДНК: 15,000 копий/мл - Лейкоциты: 2,800/мкл - Тромбоциты: 95,000/мкл

Лечение: - Валганцикловир 900 мг 2 раза в день - Снижение дозы микофенолата на 50% - Еженедельный мониторинг ЦМВ ДНК

Х. Долгосрочное наблюдение и профилактика

А. Мониторинг после первого года

Инфекционные риски:

- Поздние ЦМВ-инфекции (особенно при снижении профилактики)
- Реактивация латентных инфекций (туберкулез, грибковые)
- Развитие злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусами (EBV, HPV)

Регулярные обследования:

- **Каждые 3 месяца (1-2 год):**

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови
- ЦМВ ДНК при наличии факторов риска
- **Каждые 6 месяцев:**
 - Рентгенография грудной клетки
 - Оценка вакцинального статуса
- **Ежегодно:**
 - Ревакцинация против гриппа
 - Серология к ЦМВ, ЭБВ (при негативном статусе)
 - Скрининг на злокачественные новообразования

Б. Рецидивирующий холангит

Факторы риска:

- Билиарные стриктуры
- Билиоэнтерические анастомозы
- Рецидивирующие вмешательства на билиарном дереве

Профилактические стратегии:

- Раннее выявление и лечение билиарных стриктур
- Рассмотрение длительной антибиотической профилактики у пациентов с рецидивирующим холангитом
- Ротация антибиотиков для предотвращения резистентности

Схемы длительной профилактики:

- Ципрофлоксацин 250 мг 2 раза в неделю
- Триметоприм-сульфаметоксазол 80/400 мг 3 раза в неделю
- Ротация каждые 3-6 месяцев

В. Мониторинг при интенсификации иммуносупрессии

Показания для усиленного наблюдения:

- Лечение отторжения высокими дозами стероидов

- Применение антиtimoцитарного глобулина
- Конверсия или интенсификация базовой иммуносупрессии

Дополнительные меры:

- Возобновление ЦМВ-профилактики
- Профилактика РСР если не проводится
- Еженедельный мониторинг ОАК в течение месяца
- Активное наблюдение за оппортунистическими инфекциями

Г. Качество жизни и реабилитация

Влияние инфекций на долгосрочные исходы:

- Рецидивирующие инфекции могут приводить к хронической усталости
- Необходимость частых госпитализаций влияет на психосоциальное состояние
- Побочные эффекты длительной антимикробной терапии

Реабилитационные программы:

- Физическая реабилитация после тяжелых инфекций
- Психологическая поддержка
- Обучение пациентов и семей распознаванию ранних признаков инфекций
- Создание планов действий при развитии лихорадки

Образовательные программы для пациентов:

- Важность приверженности профилактической терапии
- Распознавание симптомов основных инфекций
- Правила гигиены и профилактики инфекций
- Важность вакцинации контактных лиц

XI. Особые популяции

А. Педиатрические реципиенты

Особенности инфекций у детей:

- Высокий риск первичных вирусных инфекций (ЭБВ, ЦМВ)
- Повышенный риск ПТЛЗ (до 15% против 3% у взрослых)
- Особенности дозирования препаратов

Модификации схем лечения:

- Дозы по весу для большинства препаратов
- Особая осторожность с гепатотоксичными препаратами
- Учет взаимодействий с иммуносупрессантами

Б. Пожилые реципиенты (>65 лет)

Дополнительные факторы риска:

- Сниженный иммунный ответ
- Множественные сопутствующие заболевания
- Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия

Особенности ведения:

- Более агрессивная профилактика
- Тщательный мониторинг побочных эффектов
- Коррекция доз с учетом функции почек

В. Реципиенты с исходно позитивным ВИЧ

Особенности инфекционных рисков:

- Повышенный риск оппортунистических инфекций
- Необходимость поддержания неопределяемой вирусной нагрузки ВИЧ
- Сложные лекарственные взаимодействия

Модификации терапии:

- Усиленная профилактика РСР
- Пожизненная ЦМВ-профилактика при высоком риске

- Координация с ВИЧ-специалистами

ХII. Заключение и перспективы развития

А. Современное состояние проблемы

Рациональный подход к профилактике, своевременной диагностике и лечению инфекционных осложнений является неотъемлемой частью успешной программы трансплантации печени. Понимание временных рамок различных инфекций, факторов риска и оптимальных стратегий лечения помогает снизить заболеваемость и смертность после трансплантации печени.

Комплексная предтрансплантационная оценка инфекционных рисков, целенаправленная профилактика и раннее выявление инфекций позволяют существенно улучшить исходы. Необходим мультидисциплинарный подход с участием трансплантологов, гепатологов, инфекционистов и микробиологов для оптимального ведения этих сложных пациентов.

Б. Перспективы развития

Новые диагностические методы:

- Мультиплексная ПЦР для быстрой диагностики
- Метагеномное секвенирование для выявления неизвестных патогенов
- Биомаркеры для ранней диагностики инфекций и сепсиса
- Point-of-care тестирование

Новые терапевтические подходы:

- Персонализированная иммуносупрессия на основе фармакогеномики
- Адаптивная иммунотерапия
- Новые противомикробные препараты с улучшенным профилем безопасности
- Комбинированные режимы профилактики

Технологические инновации:

- Искусственный интеллект для прогнозирования риска инфекций

- Телемедицина для удаленного мониторинга
- Носимые устройства для непрерывного контроля показателей
- Автоматизированные системы назначения антибиотиков

По мере развития новых диагностических методов, появления новых антибактериальных и противогрибковых препаратов и совершенствования хирургических техник, можно ожидать дальнейшего снижения частоты и тяжести инфекционных осложнений после трансплантации печени. Особое внимание следует уделять борьбе с антимикробной резистентностью и разработке новых стратегий профилактики в эпоху персонализированной медицины.

В. Рекомендации для клинической практики

1. **Стандартизация протоколов:** Разработка и внедрение единых протоколов профилактики и лечения инфекций
2. **Образование персонала:** Регулярное обучение медицинского персонала современным подходам к инфекционным осложнениям
3. **Мультидисциплинарность:** Создание команд специалистов для комплексного ведения пациентов
4. **Контроль качества:** Регулярный аудит результатов и корректировка протоколов
5. **Исследовательская деятельность:** Участие в клинических исследованиях новых методов профилактики и лечения

XIII. Сепсис у реципиентов трансплантата печени

А. Определение и критерии диагностики сепсиса

Современное определение сепсиса (Sepsis-3)

Сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегулируемым ответом организма-хозяина на инфекцию, определяемая как оценка SOFA ≥ 2 баллов.

Критерии SOFA (Sequential Organ Failure Assessment):

		1					
Система		бал					
органов	0 баллов	л	2 балла	3 балла	4 балла		
Дыхательная	PaO ₂ /FiO ₂	<40	<300	<200 + ИВЛ	<100 + ИВЛ		
	≥400	0					
Коагуляция	Тромбоциты	<15	<100	<50	<20 × 10 ³ /мкл		
	≥150	0					
Печень	Билирубин	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0 мг/дл		
	<1.2						
Сердечно-сосудистая	САД ≥70	САД <70	Допамин ≤5 добутами	Допамин или норэпинефрин ≤0.1	>5	Допамин или норэпинефрин >0.1	>15
ЦНС	GCS 15	GCS 13-14	GCS 10-12	GCS 6-9	GCS <6		
Почки	Креатинин	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	или диурез <500 мл/сут	>5.0	или диурез <200 мл/сут
	<1.2						

qSOFA (Quick SOFA)

qSOFA включает 1 балл за каждый из 3 критериев: (1) частота дыхания ≥22 в минуту, (2) измененное психическое состояние, или (3) систолическое артериальное давление ≤100 мм рт.ст. Оценка qSOFA ≥2 предполагает сепсис.

Критерии qSOFA: - Частота дыхания ≥22/мин (1 балл) - Изменение сознания GCS <15 (1 балл) - Систолическое АД ≤100 мм рт.ст. (1 балл)

Б. Особенности сепсиса у реципиентов ОТП

Эпидемиология и факторы риска

Частота сепсиса: - В исследовании 126 пациентов, перенесших ОТП, у 11 пациентов с оценкой SOFA ≥ 2 баллов был выявлен сепсис - Сепсис развивается у 8-15% реципиентов ОТП в раннем послеоперационном периоде - Летальность при сепсисе у реципиентов ОТП составляет 25-40%

Факторы риска развития сепсиса после ОТП: - Предтрансплантационный класс Child-Pugh C - MELD >30 на момент трансплантации - Продолжительная операция (>8 часов) - Массивные трансфузии - Ретрансплантация - Почечная недостаточность, требующая ЗПТ - Предтрансплантационная инфекция - Билиарные осложнения

Патофизиологические особенности

Измененный иммунный ответ: - Иммуносупрессия может маскировать классические признаки сепсиса - Сниженная способность к формированию воспалительного ответа - Атипичная клиническая картина

Особенности органной дисфункции: - Печеночная дисфункция может быть связана как с сепсисом, так и с дисфункцией трансплантата - Нарушение синтеза белков острой фазы - Измененный метаболизм лактата

В. Диагностические вызовы

Ограничения стандартных критериев

Проблемы с qSOFA у иммунокомпрометированных пациентов: - NEWS превзошел qSOFA и SIRS, но каждый критерий имел низкую или умеренную прогностическую точность, и величина известных ограничений qSOFA и SIRS была по крайней мере такой же большой, как в общей популяции - Чувствительность qSOFA у иммунокомпрометированных пациентов может быть еще ниже - Необходимость популяционно-специфических критериев

Особенности SOFA у реципиентов ОТП: - Билирубин может быть повышен из-за дисфункции трансплантата - Креатинин может отражать нефротоксичность иммуносупрессантов - Тромбоцитопения может быть связана с гиперспленизмом

Дифференциальная диагностика

Сепсис vs отторжение: - Оба состояния могут проявляться лихорадкой и дисфункцией трансплантата - Необходимость биопсии печени для дифференциальной диагностики - Роль биомаркеров в дифференциации

Сепсис vs лекарственная токсичность: - Токсичность такролимуса/циклоспорина - Гепатотоксичность антибиотиков - Нефротоксичность препаратов

Г. Клинические проявления и течение

Ранние признаки сепсиса у реципиентов ОТП

Системные проявления: - Лихорадка или гипотермия ($<36^{\circ}\text{C}$ или $>38^{\circ}\text{C}$) - Тахикардия >90 уд/мин - Тахипноэ >20 /мин - Изменение психического статуса

Лабораторные изменения: - Лейкоцитоз ($>12,000/\text{мкл}$) или лейкопения ($<4,000/\text{мкл}$) - Сдвиг лейкоцитарной формулы влево ($>10\%$ незрелых форм) - Повышение лактата >2 ммоль/л - Повышение прокальцитонина

Органная дисфункция: - Печеночная: повышение билирубина, трансаминаз, снижение альбумина - Почечная: повышение креатинина, олигурия - Дыхательная: гипоксемия, необходимость в респираторной поддержке - Сердечно-сосудистая: гипотензия, потребность в вазопрессорах

Атипичные проявления

У пациентов на иммуносупрессии: - Субфебрильная температура или отсутствие лихорадки - Минимальные воспалительные изменения в анализах крови - Быстрое прогрессирование без классических признаков - Преобладание органной дисфункции над воспалительными проявлениями

Д. Лечение сепсиса у реципиентов ОТП

Принципы интенсивной терапии

Час 1 Bundle (согласно Surviving Sepsis Campaign): 1. Забор культур крови до назначения антибиотиков 2. Назначение широкоспектральных антибиотиков в течение 1 часа 3. Инфузионная терапия при гипотензии/лактат >4 ммоль/л 4. Назначение вазопрессоров при рефрактерной гипотензии

Модификации для реципиентов ОТП: - Расширенный спектр эмпирической антибиотикотерапии с учетом иммуносупрессии - Осторожность с нефротоксичными препаратами - Мониторинг лекарственных взаимодействий с иммуносупрессантами

Эмпирическая антибиотикотерапия

Препараты выбора: - Пиперациллин-тазобактам 4.5 г в/в каждые 6 часов - Или меропенем 1 г в/в каждые 8 часов - Плюс ванкомицин 15-20 мг/кг в/в каждые 8-12 часов (при риске MRSA)

При высоком риске резистентных патогенов: - Цефтазидим-авибактам или меропенем-ваборбактам (при CRE) - Цефтолозан-тазобактам (при резистентной *Pseudomonas*) - Полимиксин или колистин (при панрезистентной инфекции)

Противогрибковые препараты: - Каспофунгин 70 мг в/в нагрузочная доза, затем 50 мг/сут - Или анидулафунгин 200 мг в/в нагрузочная доза, затем 100 мг/сут - При подозрении на аспергиллез: вориконазол или изавуконазол

Модификация иммуносупрессии

Стратегии снижения иммуносупрессии:

При умеренном сепсисе: - Снижение дозы такролимуса на 25-50% - Временное прекращение микофенолата мофетила - Сохранение низких доз стероидов

При тяжелом сепсисе/септическом шоке: - Минимальные дозы такролимуса (целевой уровень 3-5 нг/мл) - Полное прекращение антиметаболитов - Стероиды только в стресс-дозах

Мониторинг: - Ежедневный контроль уровней иммуносупрессантов - Мониторинг функции трансплантата - Готовность к биопсии при подозрении на отторжение

Е. Исходы и прогноз

Факторы прогноза

Благоприятные факторы: - Раннее распознавание и лечение - Изолированная бактериальная инфекция - Отсутствие органной недостаточности - Хорошая функция трансплантата

Неблагоприятные факторы: - Полиорганная недостаточность - Инвазивные микозы - Панрезистентная инфекция - Дисфункция трансплантата

Летальность и долгосрочные исходы

Краткосрочная летальность: - 28-дневная летальность: 20-35% - 90-дневная летальность: 25-40% - Зависит от тяжести сепсиса и своевременности лечения

Долгосрочные последствия: - Повышенный риск хронического отторжения - Ускоренное развитие хронической болезни почек - Снижение качества жизни - Повышенный риск рецидивирующих инфекций

XIV. Клинико-лабораторная диагностика инфекций

А. Биомаркеры инфекций и сепсиса

1. Прокальцитонин (PCT)

Характеристики и кинетика: - После 6 часов от воздействия уровень PCT в плазме повышается, достигая плато между 8 и 24 часами и быстро снижается при исчезновении воздействия - Период полувыведения: 24-35 часов - Повышается преимущественно при бактериальных инфекциях

Диагностическая точность у реципиентов ОТП: - РСТ показал умеренную эффективность как диагностического теста для послеоперационной инфекции/сепсиса после ОТП. Этот маркер более подходит для использования у взрослых реципиентов ОТП - Объединенная чувствительность, специфичность, диагностическое отношение шансов составили 70% (95% ДИ 62-78), 77% (95% ДИ 73-83), 15.82 (95% ДИ 5.82-43.12) соответственно

Пороговые значения: - Пороговые значения в ROC-кривой с >90% специфичностью для инфекции после ОТП составили РСТ ≥ 9 нг/мл и общее количество лейкоцитов $\geq 17.3/\text{мм}^3$ в первый день - Для исключения инфекций: РСТ <9 нг/мл + лейкоциты < $17.3 \times 10^3/\text{мм}^3$

Интерпретация результатов:

Уровень

РСТ	Интерпретация		Рекомендации
<0.5 нг/мл	Низкая	вероятность	Антибиотики вероятно не нужны
0.5-2.0 нг/мл	Возможная	бактериальная	Рассмотреть антибиотикотерапию
2.0-10.0 нг/мл	Вероятная	бактериальная	Антибиотикотерапия рекомендована
>10.0 нг/мл	Высокая	вероятность тяжелой	Немедленная антибиотикотерапия
	инфекции/сепсиса		

Ограничения РСТ у реципиентов ОТП: - Первый пик РСТ не был независимым фактором риска у реципиентов ОТП, в то время как возникновение второго пика было значимым независимым фактором для затяжного септического течения - Может повышаться после больших операций независимо от инфекции - Прокальцитонин повышался после антитимоцитарного глобулина и кортикостероидов

2. С-реактивный белок (CRP)

Характеристики: - Синтезируется печенью в ответ на воспаление - Пик концентрации через 24-48 часов - Период полувыведения: 18-20 часов

Диагностическая ценность: - Менее специфичен для бактериальных инфекций по сравнению с PCT - CRP показал среднюю диагностическую ценность с низкой чувствительностью (40%) и не должен рутинно рекомендоваться как биомаркер у взрослых пациентов с подозрением на BSI после ТГСК в условиях высокой распространенности грамотрицательных патогенов

Пороговые значения: - Норма: <3 мг/л - Легкое воспаление: 3-10 мг/л - Умеренное воспаление: 10-100 мг/л - Тяжелое воспаление: >100 мг/л

3. Пресепсин (sCD14-ST)

Характеристики: - Субъединица растворимого CD14 - Быстрое повышение при сепсисе (2-3 часа) - Не зависит от функции печени и почек

Диагностическая эффективность: - Пресепсин может быть рекомендован у взрослых пациентов с подозрением на грамотрицательную BSI после ТГСК как возможный дополнительный тест с пороговым значением 218 пг/мл - Лучшая диагностическая ценность была показана у пресепсина (AUC: 0.889, 95% ДИ: 0.644-0.987, $p<0.0001$) с 75% чувствительностью и 100% специфичностью

4. Интерлейкин-6 (IL-6)

Характеристики: - Ранний маркер воспаления (пик через 2-6 часов) - Короткий период полувыведения (1-2 часа) - Высокая чувствительность, но низкая специфичность

Влияние иммуносупрессии: - Снижение CRP и IL-6 было обнаружено для всех иммуносупрессантов - Уровни могут быть снижены у пациентов на иммуносупрессии

5. Лактат

Клиническое значение: - Маркер тканевой гипоперфузии - Нормальные значения: <2 ммоль/л - Повышение >4 ммоль/л указывает на тяжелый сепсис

Особенности у реципиентов ОТП: - Может быть повышен при дисфункции печени - Клиренс лактата снижен при печеночной недостаточности - Динамика более важна, чем абсолютные значения

Б. Традиционные лабораторные маркеры

Общий анализ крови

Лейкоциты: - Общее количество лейкоцитов было повышено в группе с положительными культурами по сравнению с отрицательной группой и было статистически значимым (Р-значение <0.05) до четвертого дня после операции - Лейкоцитоз $>12,000$ /мкл или лейкопения $<4,000$ /мкл - Сдвиг формулы влево $>10\%$ незрелых форм

Тромбоциты: - Тромбоцитопения может указывать на сепсис - Учитывать влияние иммуносупрессантов и гиперспленизма

Гемоглобин: - Анемия может развиваться при хронических инфекциях - Дифференцировать с побочными эффектами препаратов

Биохимические показатели

Функции печени: - АЛТ, АСТ: повышение при гепатите различной этиологии - Билирубин: дифференциация между инфекцией и отторжением - Альбумин: снижение при системном воспалении - ПТИ/МНО: нарушение синтетической функции печени

Функции почек: - Креатинин: может повышаться при сепсисе или нефротоксичности препаратов - Мочевина: отражает катаболизм и функцию почек - Диурез: олигурия при острой почечной недостаточности

В. Микробиологическая диагностика

Традиционные методы

Посевы крови: - Остаются “золотым стандартом” диагностики бактериемии
- Рекомендуется забор 2-3 наборов из разных мест - Время получения результата: 24-72 часа - Чувствительность: 50-60% при бактериемии

Другие биологические материалы: - Моча: посев и общий анализ - Мокрота: микроскопия и посев - Раневое отделяемое: посев и чувствительность - Ликвор: при подозрении на менингит - Желчь: при билиарных инфекциях

Молекулярные методы диагностики

1. Мультиплексная ПЦР из положительных гемокультур

Преимущества: - Быстрая диагностика культур крови представляет собой прогресс в лечении пациентов с инфекциями кровотока, особенно инфицированных резистентными организмами - Время от окраски по Граму ВСВ до идентификации микроорганизма было короче в группе вмешательства (1.3 часа) против контроля (22.3 часа) ($P < 0.001$) - Результаты в течение 1-2 часов против 24-48 часов при стандартных методах

Клинические исходы: - По сравнению с контрольной группой, обе группы вмешательства имели сниженное использование широкоспектрального пиперациллин-тазобактама и увеличенное использование узкоспектральных β -лактамов, и меньшее лечение контаминантов - Сокращение времени до деэскалации антибиотикотерапии - Уменьшение лечения контаминантов

Доступные системы: - BioFire FilmArray Blood Culture Identification (BCID) - Verigene Blood Culture Tests - GenMark ePlex Blood Culture Identification - Accelerate PhenoTest BC Kit

2. Прямая ПЦР из крови (SeptiFast и аналоги)

Характеристики SeptiFast: - Коммерчески доступный мультиплексный ПЦР-анализ SeptiFast (SF) (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), который

предназначен для обнаружения ДНК 25 клинически важных бактерий и грибов в крови в течение 6 часов - Возможность обнаружения до 25 видов бактерий и грибов - Результат через 6 часов

Результаты у реципиентов ОТП: - Общая положительность для всей когорты составила 40.8% по SF и 35.5% по BC ($P = 0.11$) - SF обнаружил *A. fumigatus* в крови у 4 реципиентов ОТП и 3 не-ОТП пациентов. Согласно пересмотренным критериям EORTC/MSG, 5 из этих 7 пациентов имели вероятный IA и 2 имели доказанный IA

3. Секвенирование следующего поколения (NGS)

Преимущества: - В общей сложности 38 образцов БАЛ были согласованы с клинической картиной пневмонии при обзоре карт. Дополнительное тестирование 38 образцов с RPIR выявило новую бактерию у 20 пациентов, новый вирус у 4 пациентов, новую бактерию плюс вирус у 4 пациентов и никаких дополнительных организмов у 10 пациентов - Обнаружение нетипичных и ранее неизвестных патогенов - Одновременное определение резистентности

Ограничения: - Высокая стоимость - Необходимость специализированного оборудования - Интерпретация результатов требует экспертизы - Время получения результата: 24-48 часов

Г. Быстрые диагностические тесты

Point-of-care тестирование

Лактат: - Портативные анализаторы - Результат в течение 1-2 минут - Мониторинг динамики лечения

Биомаркеры: - Экспресс-тесты на прокальцитонин - CRP point-of-care анализаторы - Результаты в течение 15-20 минут

Визуализирующие методы

УЗИ у постели больного: - Оценка гемодинамики - Обнаружение жидкостных скоплений - Оценка функции сердца

КТ с контрастированием: - Выявление очагов инфекции - Оценка перфузии органов - Планирование дренирования

Д. Алгоритм диагностики инфекций

Этап 1: Первичная оценка (0-1 час)

Клиническая оценка: - Витальные функции, сознание - Осмотр операционной раны - Аускультация легких - Пальпация живота

Экспресс-лабораторная диагностика: - Общий анализ крови - Биохимия (креатинин, билирубин, АЛТ, АСТ) - Лактат, газы крови - Общий анализ мочи

Забор биоматериала: - Посевы крови (2-3 набора) - Посев мочи - Другие материалы по показаниям

Этап 2: Углубленная диагностика (1-6 часов)

Биомаркеры: - Прокальцитонин - CRP - Пресепсин (при наличии)

Молекулярная диагностика: - Мультиплексная ПЦР при положительных гемокультурах - Прямая ПЦР из крови при подозрении на сепсис

Визуализация: - УЗИ брюшной полости - Рентгенография грудной клетки - КТ по показаниям

Этап 3: Специализированная диагностика (6-24 часа)

Расширенные молекулярные тесты: - NGS при подозрении на атипичные патогены - Специфическая ПЦР (ЦМВ, ЭБВ, аспергиллез) - Тесты на резистентность

Инвазивные процедуры: - Биопсия печени - Бронхоскопия с БАЛ - Люмбальная пункция - Дренирование жидкостных скоплений

Е. Интерпретация результатов у иммунокомпрометированных пациентов

Особенности лабораторных показателей

Лейкоцитарная реакция: - Может быть притуплена или отсутствовать - Лимфопения часто более выражена, чем нейтропения - Сдвиг формулы может быть единственным признаком

Воспалительные маркеры: - CRP и IL-6 снижались у всех иммуносупрессантов - Прокальцитонин повышался после антитимоцитарного глобулина и кортикостероидов - Базовые уровни могут быть изменены препаратами

Органная дисфункция: - Печеночные пробы: дифференциация инфекции и отторжения - Почечная функция: влияние нефротоксичных препаратов - Дыхательная функция: оппортунистические инфекции

Динамический мониторинг

Принципы серийного мониторинга: - Более важна динамика, чем абсолютные значения - Второй пик прокальцитонина более значим, чем первый - Trend-анализ биомаркеров - Корреляция с клинической картиной

Алгоритм мониторинга:

Дни 1-3 после операции: - Ежедневно: ОАК, биохимия, лактат - Прокальцитонин на 1, 3 день - CRP через день

Дни 4-7: - ОАК, креатинин через день - Прокальцитонин при клиническом ухудшении - Дополнительные биомаркеры по показаниям

Критерии ухудшения: - Появление второго пика прокальцитонина - Прогрессивное повышение лактата - Ухудшение органных функций - Новые клинические симптомы

Ж. Антимикробный стюардшип и диагностика

Принципы рационального использования диагностики

Стратификация риска: - Высокий риск: обширная диагностика с использованием быстрых методов - Средний риск: стандартная диагностика + биомаркеры - Низкий риск: рутинная диагностика

Таргетированная диагностика: - Учет локальной эпидемиологии резистентности - Предтрансплантационная колонизация - Предыдущие инфекции у пациента

Алгоритмы деэскалации терапии

На основе результатов быстрой диагностики: 1. Получение результатов мультиплексной ПЦР через 1-2 часа 2. Корректировка антибиотикотерапии в соответствии с выявленными патогенами 3. Деэскалация при выявлении чувствительных микроорганизмов 4. Прекращение терапии при выявлении контаминантов

На основе биомаркеров: - PCT <0.5 нг/мл + клиническое улучшение → рассмотреть прекращение антибиотиков - PCT снижается на 50% → продолжить текущую терапию - PCT нарастает → пересмотреть диагноз и терапию

Экономическая эффективность

Быстрая диагностика: - Стоимость теста: \$200-500 - Экономия на неоправданной терапии: \$1000-3000 на пациента - Сокращение длительности госпитализации: 1-3 дня - Улучшение исходов: снижение смертности на 10-20%

ROI (Return on Investment): - Мультиплексные панели: 3:1-5:1 - Биомаркеры: 2:1-4:1 - Комплексные программы стюардшипа: 4:1-7:1

3. Особые ситуации

Инфекции у детей после трансплантации печени

Особенности диагностики: - Возрастные нормы лабораторных показателей -
Меньшие объемы крови для исследований - Особенности забора биоматериала

Пороговые значения биомаркеров: - РСТ: те же пороги, что у взрослых -
CRP: возрастные нормы - Лактат: <2.0 ммоль/л для всех возрастов

Реинфекции и рецидивирующие инфекции

Диагностические подходы: - Сравнение с предыдущими изолятами -
Генотипирование при подозрении на реинфекцию - Оценка адекватности
предыдущего лечения

Маркеры персистирующей инфекции: - Персистирующее повышение РСТ
- Положительные посевы того же микроорганизма - Отсутствие клинического
улучшения

Инфекции в условиях пандемии

COVID-19 и другие респираторные вирусы: - ПЦР на SARS-CoV-2 при
любых респираторных симптомах - Дифференциация вирусной и
бактериальной пневмонии - Коинфекции: вирусно-бактериальные

Изменения в лабораторной диагностике: - Влияние COVID-19 на уровни
биомаркеров - Особенности интерпретации результатов - Безопасность
персонала лаборатории

XV. Практические рекомендации для клинициста

**A. Алгоритм диагностического подхода к лихорадке в раннем
посттрансплантационном периоде**

Первичная оценка (0-1 час):

- Тщательный физикальный осмотр с акцентом на хирургическую рану,
места введения катетеров, легочный статус и абдоминальное
обследование

- **Оценка по qSOFA:** частота дыхания ≥ 22 /мин, изменение сознания, САД ≤ 100 мм рт.ст.
- **Экспресс-лабораторная диагностика:**
 - Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой
 - Биохимический анализ крови с печеночными пробами
 - Лактат, газы крови
 - Анализ мочи и посев мочи
 - **Прокальцитонин** (желательно в течение первого часа)
- Посевы крови (периферические и из катетеров) - **ОБЯЗАТЕЛЬНО ДО АНТИБИОТИКОВ**

Стратификация риска на основе биомаркеров:

Низкий риск инфекции: - РСТ < 0.5 нг/мл + отсутствие органной дисфункции

- Нормальные лейкоциты или легкий лейкоцитоз - Лактат < 2 ммоль/л

Средний риск инфекции: - РСТ $0.5-2.0$ нг/мл - Умеренные изменения в ОАК

- qSOFA 1 балл

Высокий риск инфекции/сепсиса: - РСТ > 2.0 нг/мл (особенно > 9 нг/мл) -

qSOFA ≥ 2 баллов - Лактат > 2 ммоль/л - Признаки органной дисфункции

Визуализация (1-2 часа):

- УЗИ или КТ брюшной полости (для оценки трансплантата, билиарного дерева, сосудов, выявления жидкостных скоплений)
- Рентгенография грудной клетки или КТ грудной клетки при респираторных симптомах

Дополнительные исследования в зависимости от клинического подозрения (2-6 часов):

- **Молекулярная диагностика:**
 - Мультиплексная ПЦР из положительных гемокультур (результат через 1-2 часа)

- ЦМВ ПЦР при подозрении на ЦМВ-инфекцию
- Прямая ПЦР из крови при высоком риске сепсиса
- Тесты на грибковые инфекции (галактоманнан, β -D-глюкан)
- Бронхоскопия с БАЛ при подозрении на пневмонию
- Биопсия печени при дисфункции трансплантата или для дифференциальной диагностики отторжения и инфекции

Рассмотрение билиарных осложнений:

- ЭРХПГ или МРХПГ для оценки билиарного дерева при подозрении на билиарные осложнения
- Микробиологический анализ аспирированной желчи

Б. Модифицированная стратификация риска пациентов с использованием биомаркеров

Комплексная оценка риска:

Очень низкий риск (<5% вероятность значимой инфекции): - PCT <0.5 нг/мл - CRP <50 мг/л - Лейкоциты $4-12 \times 10^3/\text{мкл}$ - qSOFA = 0 - Отсутствие факторов высокого риска

Низкий риск (5-15% вероятность): - PCT 0.5-2.0 нг/мл - CRP 50-100 мг/л - Легкий лейкоцитоз или лейкопения - qSOFA 0-1 балл

Средний риск (15-40% вероятность): - PCT 2.0-10.0 нг/мл - CRP 100-200 мг/л - Выраженные изменения в ОАК - qSOFA 1-2 балла - Наличие факторов риска

Высокий риск (>40% вероятность): - PCT >10.0 нг/мл - CRP >200 мг/л - Лейкопения $<4 \times 10^3/\text{мкл}$ или лейкоцитоз $>20 \times 10^3/\text{мкл}$ - qSOFA ≥ 2 баллов - Органная дисфункция

Очень высокий риск (сепсис/септический шок): - PCT >25 нг/мл или второй пик PCT - Лактат >4 ммоль/л - SOFA ≥ 2 баллов - Потребность в вазопрессорах

В. Протоколы мониторинга и деэскалации терапии

Мониторинг ответа на лечение:

Ежедневная оценка (первые 7 дней): - Клинические параметры: температура, гемодинамика, диурез - Лабораторные: ОАК, креатинин, билирубин, лактат - РСТ через день при исходном уровне >2 нг/мл

Критерии улучшения: - Снижение РСТ на $>50\%$ за 48-72 часа - Нормализация лактата - Улучшение клинических параметров - Нормализация qSOFA

Критерии ухудшения: - Появление второго пика РСТ - Рост лактата - Прогрессирование органной дисфункции - Ухудшение qSOFA/SOFA

Алгоритм деэскалации антибиотикотерапии:

Через 24-48 часов: 1. Анализ результатов быстрой диагностики 2. Корректировка спектра согласно выявленным патогенам 3. Прекращение терапии при выявлении контаминантов

Через 48-72 часа: 1. Анализ стандартных посевов и чувствительности 2. Деэскалация до целенаправленной терапии 3. Рассмотрение прекращения при РСТ <0.5 нг/мл + клиническое улучшение

Через 5-7 дней: 1. Оценка необходимости продолжения терапии 2. Переход на пероральные препараты при возможности 3. Определение общей продолжительности лечения

Г. Экономически эффективные стратегии диагностики

Поэтапный подход к диагностике:

Уровень 1 (все пациенты): - Стандартные посевы - ОАК, биохимия - Базовая визуализация

Уровень 2 (средний и высокий риск): - Прокальцитонин - CRP - Расширенная визуализация

Уровень 3 (высокий риск): - Быстрая молекулярная диагностика -
Дополнительные биомаркеры (пресепсин) - Инвазивные процедуры

Cost-effectiveness анализ:

Экономия от быстрой диагностики: - Сокращение неоправданной
антибиотикотерапии: \$500-1500 на пациента - Уменьшение длительности
госпитализации: \$2000-5000 на пациента - Снижение осложнений: \$3000-
10000 на пациента

ROI различных стратегий: - Прокальцитонин-управляемая терапия: 3:1 -
Быстрые молекулярные тесты: 4:1 - Комплексные протоколы: 5:1-7:1

Д. Обновленные клинические случаи

Случай 1: Раннее выявление сепсиса с помощью биомаркеров

Пациент: 52-летняя женщина, POD 2 после ОТП по поводу первичного
билиарного цирроза. Субфебрильная температура 37.8°C, без других явных
симптомов.

Диагностический подход: 1. qSOFA = 0 баллов (отсутствие гипотензии,
тахипноэ, нарушений сознания) 2. РСТ = 3.2 нг/мл (пороговое значение для
средней вероятности инфекции) 3. Лейкоциты = 8,500/мкл (норма) 4. Посевы
крови + мультиплексная ПЦР заказаны немедленно

Результаты через 2 часа: - Мультиплексная ПЦР: E. coli, чувствительный к
большинству антибиотиков - Начата целенаправленная терапия
цефтриаксоном

Исход: Быстрое клиническое улучшение, предотвращение прогрессирования
до тяжелого сепсиса.

Случай 2: Дифференциальная диагностика инфекции и отторжения

Пациент: 35-летний мужчина, 3 месяца после ОТП. Лихорадка 38.5°C,
повышение АЛТ до 150 Ед/л, билирубина до 3.2 мг/дл.

Диагностический алгоритм: 1. PCT = 0.3 нг/мл (низкая вероятность бактериальной инфекции) 2. CRP = 45 мг/л (умеренное повышение) 3. ЦМВ ПЦР = 8,500 копий/мл 4. Посевы крови отрицательные через 48 часов

Заключение: ЦМВ-гепатит, а не бактериальная инфекция. Назначен валганцикловир, антибиотики отменены.

Случай 3: Использование второго пика PCT для диагностики

Пациент: 48-летний мужчина, POD 5 после ОТП. Первоначально стабильное состояние, затем развитие лихорадки и ухудшение функции печени.

Динамика биомаркеров: - POD 1: PCT = 8.5 нг/мл (ожидаемо после операции) - POD 3: PCT = 2.1 нг/мл (снижение) - POD 5: PCT = 15.2 нг/мл (второй пик!)

Интерпретация: Второй пик PCT указывает на развитие новой инфекции. Проведена КТ, выявлен абсцесс печени, потребовавший дренирования.

Е. Интеграция с системами поддержки принятия решений

Электронные алгоритмы принятия решений

Автоматические напоминания: - При PCT >2 нг/мл → автоматическое уведомление о необходимости пересмотра антибиотикотерапии - При qSOFA ≥ 2 → алерт о подозрении на сепсис - При втором пике PCT → предупреждение о возможной новой инфекции

Интегрированные dashboards: - Визуализация трендов биомаркеров - Автоматический расчет риска инфекции - Рекомендации по дальнейшему обследованию

AI-assisted диагностика

Machine learning модели: - Предсказание риска инфекции на основе множественных параметров - Прогнозирование ответа на терапию - Оптимизация выбора диагностических тестов

Клиническая поддержка решений: - Интеграция с электронными медицинскими картами - Real-time анализ лабораторных данных - Персонализированные рекомендации лечения

XVI. Заключение и перспективы развития

A. Современное состояние проблемы

Рациональный подход к профилактике, своевременной диагностике и лечению инфекционных осложнений является неотъемлемой частью успешной программы трансплантации печени. Понимание временных рамок различных инфекций, факторов риска и оптимальных стратегий лечения помогает снизить заболеваемость и смертность после трансплантации печени.

Интеграция современных диагностических технологий, включая быструю молекулярную диагностику и биомаркеры сепсиса, существенно улучшила возможности раннего выявления и целенаправленного лечения инфекций. Комплексная предтрансплантационная оценка инфекционных рисков, целенаправленная профилактика и раннее выявление инфекций позволяют существенно улучшить исходы.

Б. Ключевые достижения последних лет

В области диагностики:

- **Биомаркеры сепсиса:** Прокальцитонин показал умеренную эффективность с чувствительностью 70% и специфичностью 77% у реципиентов ОТП
- **Быстрая молекулярная диагностика:** Мультиплексная ПЦР сократила время диагностики с 22.3 часов до 1.3 часа
- **Персонализированные пороговые значения:** PCT ≥ 9 нг/мл обеспечивает >90% специфичность для инфекции после ОТП

В области лечения и профилактики:

- **Новые противогрибковые препараты:** Изавуконазол и резафунгин расширили терапевтические возможности
- **Таргетированная профилактика:** Снижение использования ненужных антибиотиков на 20-30%
- **Управление сепсисом:** Внедрение критериев Sepsis-3 улучшило раннее выявление

В области вакцинации:

- **COVID-19:** Разработаны специфические протоколы для иммунокомпрометированных пациентов
- **Комплексные программы:** Интеграция вакцинации пациентов и контактных лиц

В. Текущие вызовы

Антимикробная резистентность:

- Рост CRE-инфекций (3-13% реципиентов в эндемичных регионах)
- Необходимость новых стратегий профилактики и лечения
- Балансирование между адекватной терапией и селекцией резистентности

Диагностические ограничения:

- qSOFA имеет низкую чувствительность у иммунокомпрометированных пациентов
- Необходимость популяционно-специфических критериев
- Интерпретация биомаркеров на фоне иммуносупрессии

Г. Перспективы развития

Технологические инновации:

1. **Следующее поколение диагностических технологий:** - **Метагеномное секвенирование:** Выявление ранее неизвестных патогенов за 24-48 часов - **AI-**

powered диагностика: Машинное обучение для прогнозирования инфекций - **Point-of-care технологии:** Портативные молекулярные тесты у постели больного - **Biosensors:** Непрерывный мониторинг биомаркеров в реальном времени

2. Персонализированная медицина: - **Фармакогеномика:** Индивидуальный подбор антимикробной терапии - **Иммунный мониторинг:** Персонализация иммуносупрессии на основе инфекционного риска - **Предиктивные модели:** AI-алгоритмы для прогнозирования осложнений

3. Новые терапевтические подходы: - **Адаптивная иммунотерапия:** Модуляция иммунного ответа при инфекциях - **Микробиом-терапия:** Восстановление кишечной микрофлоры - **Наночастицы:** Целевая доставка антимикробных препаратов - **Комбинированные режимы:** Синергичные комбинации препаратов

Организационные инновации:

1. Цифровое здравоохранение: - **Телемедицина:** Удаленный мониторинг пациентов после трансплантации - **Электронные системы поддержки решений:** Интегрированные алгоритмы диагностики - **Большие данные:** Анализ популяционных трендов инфекций - **Blockchain:** Безопасный обмен медицинскими данными

2. Междисциплинарное сотрудничество: - **Интегрированные команды:** Трансплантологи, инфекционисты, фармацевты, микробиологи - **Глобальные сети:** Международное сотрудничество в борьбе с резистентностью - **Одно здоровье:** Интеграция медицины человека, ветеринарии и экологии

Д. Рекомендации для будущих исследований

Приоритетные направления:

1. Клинические исследования: - Рандомизированные исследования биомаркер-управляемой терапии - Сравнительная эффективность быстрой

диагностики - Оптимальные схемы профилактики в эпоху резистентности - Долгосрочные исходы после тяжелых инфекций

2. Трансляционные исследования: - Биомаркеры для дифференциации инфекции и отторжения - Генетические предикторы инфекционного риска - Микробиом и инфекционные осложнения - Иммунные сигнатуры различных типов инфекций

3. Методологические исследования: - Стандартизация протоколов диагностики - Валидация AI-алгоритмов в клинической практике - Экономическая эффективность новых технологий - Показатели качества медицинской помощи

Е. Практические рекомендации для внедрения

Ближайшие перспективы (1-2 года):

1. Немедленное внедрение: - Протоколы использования прокальцитонина для управления антибиотикотерапией - Быстрая молекулярная диагностика из положительных гемокультур - Обновленные критерии сепсиса (Sepsis-3) в клинической практике - Комплексные программы вакцинации

2. Обучение персонала: - Интерпретация биомаркеров у иммунокомпрометированных пациентов - Использование новых диагностических технологий - Принципы антимикробного стюардшипа в трансплантации - Распознавание атипичных проявлений инфекций

Среднесрочные цели (3-5 лет):

1. Технологическое оснащение: - Внедрение систем поддержки принятия решений - Интеграция AI-алгоритмов в электронные медицинские карты - Развитие лабораторий молекулярной диагностики - Создание биобанков для исследований

2. Организационные изменения: - Создание интегрированных команд по ведению инфекций - Развитие телемедицинских технологий - Стандартизация протоколов между центрами - Системы качества и безопасности пациентов

Долгосрочная перспектива (5-10 лет):

1. Трансформация подходов: - Переход к персонализированной медицине - Предиктивные модели для предотвращения инфекций - Революция в антимикробной терапии - Интеграция геномных технологий

2. Глобальные инициативы: - Международные стандарты диагностики и лечения - Глобальный мониторинг антимикробной резистентности - Совместные исследовательские программы - Обмен лучшими практиками между центрами

Ж. Заключительные положения

Успешное предотвращение и лечение инфекционных осложнений после трансплантации печени требует постоянной эволюции подходов к диагностике и лечению. Интеграция современных технологий, включая биомаркеры сепсиса, быструю молекулярную диагностику и AI-powered системы поддержки решений, открывает новые возможности для улучшения исходов.

Ключевые принципы успеха:

6. **Ранняя диагностика:** Использование комбинации клинических критериев, биомаркеров и быстрых диагностических тестов
7. **Персонализированный подход:** Стратификация риска с учетом индивидуальных особенностей пациента и локальной эпидемиологии
8. **Междисциплинарное сотрудничество:** Интеграция усилий трансплантологов, инфекционистов, микробиологов и фармацевтов
9. **Непрерывное обучение:** Постоянное обновление знаний и адаптация к изменяющейся эпидемиологии инфекций

10. Технологическая интеграция: Использование цифровых технологий для улучшения диагностики и мониторинга

11. Качество и безопасность: Внедрение систем контроля качества и мониторинга исходов

Будущее трансплантации печени неразрывно связано с прогрессом в области диагностики и лечения инфекций. Объединение традиционных подходов с инновационными технологиями, персонализированной медициной и глобальным сотрудничеством позволит достичь новых высот в обеспечении безопасности и эффективности трансплантации печени.

По мере развития технологий искусственного интеллекта, геномики, метагеномики и персонализированной медицины, можно ожидать революционных изменений в подходах к профилактике, диагностике и лечению инфекционных осложнений. Эти достижения, в сочетании с улучшением хирургических техник и иммуносупрессивных протоколов, приведут к дальнейшему снижению заболеваемости и смертности, улучшению качества жизни пациентов и оптимизации использования ресурсов здравоохранения.

Инвестиции в исследования, образование медицинского персонала, технологическое оснащение и развитие международного сотрудничества являются ключевыми факторами для реализации этого потенциала и обеспечения наилучших исходов для всех пациентов, нуждающихся в трансплантации печени.

Список литературы

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
2. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin for post-operative sepsis/infection in liver transplantation. *Clin Transplant*. 2022. PMID: 35878844.
3. You P, Gao RY, Han YZ, Zhang XK, Li WX, Huang LF. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Infection After Adult Liver Transplantation: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2023;24(9):763-772.
4. Elshafie AI, Elhag KM, Babikir WG, et al. Evaluation of procalcitonin (PCT) as a marker of infection in early post living donated liver transplant period. *Clin Transplant*. 2022;36(4):e14573.
5. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Arch Med Sci*. 2016. PMC4848368.
6. Changes in Sepsis Biomarkers after Immunosuppressant Administration in Transplant Patients. *Dis Markers*. 2021. PMID: 33505219.
7. Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens. *Transpl Infect Dis*. 2016. PMID: 27793578.
8. Polamraju V, Vachharajani N, Gage BF, Crippin JS, Chapman WC. Clinical outcomes of COVID-19 infection in liver transplant recipients based on vaccination status. *Front Transplant*. 2025;3:1515964.
9. COVID-19 vaccination in liver transplant recipients (Review). *Int J Mol Med*. 2023. PMC10189597.

10. Nolan NS, Schaefer EAK, Chung RT, et al. A single-center review of outcomes between COVID-19 vaccinated and unvaccinated liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2024;38(1):e15185.
11. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2021. PMC8387568.
12. Azamar-Llamas D, Arenas-Martinez JS, Olivas-Martinez A, et al. Impact of COVID-19 vaccination on liver transplant recipients. Experience in a reference center in Mexico. *PLoS One*. 2024;19(3):e0301198.
13. Freire MP, Oshiro IC, Pierrotti LC, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Acquired Before Liver Transplantation: Impact on Recipient Outcomes. *Transplantation*. 2017;101(4):811-820.
14. Satlin MJ, Jenkins SG, Walsh TJ. The Global Challenge of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1274-1283.
15. Sun Y, Zheng H, Zhang JL, et al. Investigation and Analysis of the Colonization and Prevalence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Pediatric Liver Transplant Recipients. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1947-1956.
16. Development of a Risk Prediction Model for Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infection After Liver Transplantation: A Multinational Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021. PMID: 33564840.
17. Hsu AJ, Hanisch BR, Fisher BT, Huppler AR. Pipeline of Novel Antifungals for Invasive Fungal Disease in Transplant Recipients: A Pediatric Perspective. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(Supplement_1):S68-S79.

18. Successful expanded access use of rezafungin, a novel echinocandin, to eradicate refractory invasive candidiasis in a liver transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2022. PMID: 35770840.
19. Kozuch JM, Burt C, Afshar K, et al. Difference in immunosuppressant dose requirement when transitioning to isavuconazole from other azoles in thoracic transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2024;26(1):e14209.
20. Safety and Effectiveness of Isavuconazole Treatment for Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients (ISASOT Study). *Microbiol Spectr.* 2022.
21. Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction–Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. *Clin Infect Dis.* 2015. PMC4560903.
22. Neuner EA, Yam N, Kaminer L, et al. Multiplex PCR for Rapid and Improved Diagnosis of Bloodstream Infections in Liver Transplant Recipients. *J Clin Microbiol.* 2012. PMC3372100.
23. Kling K, Qi C, Wunderink RG, Pickens C. The Impact of Next-Generation Sequencing Added to Multiplex PCR on Antibiotic Stewardship in Critically Ill Patients with Suspected Pneumonia. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(13):1388.
24. Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols. *Clin Microbiol Rev.* 2023. PMC10627590.
25. Vaccination Strategies for a Liver Transplant Recipient. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14(6):102413.
26. Recommended vaccines for people before and after a solid organ transplant. Australian Immunisation Handbook. 2024.
27. Tsai H, Bartash R, Burack D, Swaminathan N, So M. Bring it on: Top five antimicrobial stewardship challenges in transplant infectious diseases and

- practical strategies to address them. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2023;2(1):e45.
28. Freire MP, Pouch S, Manesh A, Giannella M. Burden and Management of Multi-Drug Resistant Organism Infections in Solid Organ Transplant Recipients Across the World: A Narrative Review. *Transpl Int.* 2024;37:12469.
 29. Perioperative antibiotic stewardship in the organ transplant setting. *Transpl Infect Dis.* 2023. PMC9788034.
 30. Risk Factors for Sepsis Based on Sepsis-3 Criteria after Orthotopic Liver Transplantation. *Biomed Res Int.* 2018. PMC6031077.
 31. Predictive Value of 3 Clinical Criteria for Sepsis With Respect to Short-term Mortality in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients With Suspected Infections. *Clin Infect Dis.* 2020. PMID: 32133490.
 32. Predictive performance of NEWS and qSOFA in immunocompromised sepsis patients at the emergency department. *Infection.* 2024.
 33. NIH COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Transplants. COVID-19 Treatment Guidelines. 2024.
 34. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020;101(7):409-418.
 35. qSOFA (Quick SOFA) Score for Sepsis. MDCalc. 2024.
 36. SOFA score. Wikipedia. Updated 2024.
 37. qSOFA :: quick Sepsis Related Organ Failure Assessment. qsofa.org. 2024.
 38. Hernandez MP, Martin P, Simkins J. Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;11(11):741-751.
 39. Michailidou EM, Katsanos G, Antoniadis N, Argiriadou E. Infectious Complications after a Liver Transplant. *Int J Clin Epidemiol.* 2023;2(1). doi:10.31579/2835-9232/012.

40. Verma A, Dhawan A. Clinical Approach to the Management of Infections before and after Liver Transplantation. *OBM Transplant*. 2020;4(2). doi:10.21926/obm.transplant.2002108.
41. Fagiuoli S, Colli A, Bruno R. Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. *J Hepatol*. 2014;60(4):1075-1089.
42. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017;17(4):856-879.
43. Chelala L, Kovacs CS, Taege AJ, et al. Common infectious complications of liver transplant. *Cleve Clin J Med*. 2015;82(11):773-784.
44. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplantation*. 2013;19(1):3-26.
45. Гуляев В.А., Новрузбеков М.С., Чугунов А.О. и др. Факторы риска инфекционных осложнений после трансплантации печени. *Трансплантология*. 2013;(4):6-9.
46. Новрузбеков М.С., Гуляев В.А., Мазус А.И. и др. Первый опыт трансплантации печени ВИЧ-позитивным пациентам в России. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье*. 2022;12(6):139-147.